



# *Intégral* | LES CAHIERS DES **COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES**

N°1 | Vision – Articulations – Cognition



LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES,  
**AU SERVICE DU BIEN-VIEILLIR**



synadiet

Syndicat National des Compléments Alimentaires

# Sommaire

1. ANALYSE STRATÉGIQUE ET IMPACT ÉCONOMIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DANS LE VIEILLISSEMENT	5
Rapport d'étude, Frédéric BIZARD	
2. LUTÉINE ET ZÉAXANTHINE : DES PIGMENTS VÉGÉTAUX BÉNÉFIQUES POUR LA VISION	39
Édito, Dr Bénédicte MERLE, Pr Éric SOUIED	
The health and economic benefits of using lutein & zeaxanthin supplements among France's ageing citizens	
<i>Les bénéfices économiques et sur la santé de l'utilisation d'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine chez les personnes âgées en France</i>	
3. GLUCOSAMINE ET CHONDROÏTINE : UN INTÉRÊT MAJEUR POUR LES ARTICULATIONS	69
Édito, Pr Yves HENROTIN	
The health and economic benefits of using glucosamine & chondroitin supplements in France	
<i>Les bénéfices économiques et sur la santé de l'utilisation d'une supplémentation en glucosamine et chondroïtine en France</i>	
4. OMÉGA-3 : UNE IMPLICATION CERTAINE DANS LA COGNITION	99
Édito, Dr Catherine FÉART	
Cognitive health and economic benefits of using omega-3 supplements among France's ageing citizens	
<i>Les bénéfices sur la cognition et économiques de l'utilisation d'une supplémentation en oméga-3 chez les personnes âgées en France</i>	

# 1. Analyse stratégique et impact économique des compléments alimentaires dans le vieillissement

SYNTHÈSE	6
PARTIE 1   IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LES DÉPENSES DE SANTÉ EN FRANCE	8
1.1 Les projections démographiques à 50 ans en France et en Europe	8
1.2 Les principaux déterminants des dépenses de santé	13
1.2.1 La structure démographique a peu d'impact direct sur les dépenses	15
1.2.2 Le rôle primordial des innovations thérapeutiques	16
1.2.3 L'évolution de l'état de santé de la population est déterminante sur la qualité du vieillissement et la France présente un état sanitaire contrasté	17
1.3 Évaluation de l'impact du vieillissement sur les dépenses de santé d'ici à 2070	19
PARTIE 2   IMPACT MÉDICO-ÉCONOMIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES SUR LE VIEILLISSEMENT	22
2.1 Bénéfices médico-économiques de l'usage de la lutéine et la zéaxanthine sur les personnes âgées à risque de DMLA	22
2.1.1 Le contexte de l'étude	22
2.1.2 Méthodologie et résultats de l'étude	23
2.1.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques de la lutéine et de la zéaxanthine	25
2.2 Bénéfices médico-économiques de l'usage d'une supplémentation de glucosamine et de la chondroïtine sur les personnes à risque d'arthrose	26
2.2.1 Le contexte de l'étude	26
2.2.2 Méthodologie et résultats de l'étude	27
2.2.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques de l'association chondroïtine-glucosamine	27
2.3 Bénéfices médico-économiques de l'usage des oméga-3 sur les personnes à risque de déficience cognitive	29
2.3.1 Le contexte de l'étude	29
2.3.2 Méthodologie et résultats de l'étude	30
2.3.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques des oméga-3	30
PARTIE 3   LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : COMPOSANTE ESSENTIELLE D'UNE POLITIQUE DE SANTÉ EFFICIENTE FACE AU VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION	32
3.1 Pour une nouvelle stratégie nationale de santé : du soin à la santé	32
3.2 Cette nouvelle stratégie donne à la valeur préventive du complément alimentaire une place stratégique dans le nouveau système de santé	33
3.3 Les compléments alimentaires sont au cœur du renforcement de l'autonomie des citoyens en santé	36
3.4 Un développement de l'usage des compléments alimentaires passe par une forte sensibilisation des professionnels de santé	37
BIBLIOGRAPHIE	38



## SYNTHÈSE

### ■ Une transition démographique sans précédent

La France, comme l'ensemble des pays développés, connaît un vieillissement de sa population entre 2010 et 2050 le plus radical de son histoire. Sa population de plus de 65 ans va passer de 17% à 26% et celle de plus de 80 ans de 5% à 11% sur la période. Cette transition démographique est moins marquée en France que dans certains pays comme le Japon, la Corée, l'Espagne, l'Italie ou l'Allemagne où la part des 65 ans dépassera le tiers de la population totale. Outre la structure démographique, c'est l'évolution de l'état de santé de la population qui définira l'impact du vieillissement sur les dépenses de santé. Si la France est vice-championne du monde de l'espérance de vie après 65 ans avec 21,5 ans, seulement 48% de cette espérance de vie est vécue en bonne santé contre 80% en Suède. Moins de 43% des personnes de plus de 65 ans se déclarent en bonne santé en France.

### ■ Évolution de la morbidité et innovations sont les deux déterminants principaux des dépenses de santé

La France présente un niveau de dépenses de près d'un point de PIB plus élevé que le reste de l'Union européenne (UE 28) avec 11% de PIB de dépenses. C'est ainsi que les dépenses publiques de santé en France sont les troisièmes plus élevées d'Europe (9% du PIB) après la Suède et l'Allemagne. Les déterminants de la dépense sont liés à des facteurs affectant l'offre et la demande. La structure démographique a une influence qui va dépendre de la taille de la population et de son état de morbidité. Pour amortir le choc démographique, les vies plus longues doivent s'accompagner d'une espérance de vie sans incapacité plus longue. Si la longévité croissante se déroule en bonne santé, le vieillissement ne se traduit pas automatiquement par une hausse des dépenses de santé. C'est sur ce levier qu'il faut agir. L'impact de la transition démographique dépendra de l'évolution de la morbidité croissante ou décroissante de la population. Le scénario de

compression de la morbidité, *i.e.* de vieillissement en bonne santé, fait économiser un point de PIB soit 23 milliards d'euros sur la base du PIB 2017 par rapport à un scénario de vieillissement en mauvaise santé.

Le déterminant majeur des dépenses de santé est l'innovation technologique responsable jusqu'à 75% de la croissance des dépenses. Un double effet de substitution (remplacement par des traitements plus coûteux efficaces) et d'extension des innovations (application sur de nouveaux cas) conduit généralement à une hausse des dépenses au global.

### ■ Les compléments alimentaires sont un levier efficace pour maîtriser les coûts croissants des pathologies chroniques liées à l'âge

Alors que près de 1,7 million de Français souffrent de troubles oculaires sévères en 2017 pour des dépenses totales de presque 20 milliards d'euros, ils seront 1,94 million en 2040 pour des dépenses de 29,4 milliards d'euros. En augmentant la densité optique du pigment maculaire, une supplémentation nutritionnelle quotidienne à dose suffisante à base de lutéine et zéaxanthine a un impact économique annuel positif net de 700 millions d'euros en 2017 à 970 millions en 2040. Ceci grâce à l'induction de 45 000 à 57 000 cas évités de prévalence de troubles oculaires par an. Le vieillissement de la population aura un impact très sensible sur l'évolution de la prévalence de l'ostéo-arthrose qui passera de 8,6% de la population en 2017 à près de 10% en 2040. Les coûts de la pathologie évalués à 12 milliards d'euros en 2017 sont estimés à plus de 21 milliards d'euros en 2040, dont 50% sont des coûts directs. Une part significative des coûts, 5,2 milliards d'euros en 2017 et 9,3 en 2040, est supportée par l'Assurance maladie. Les coûts évitables suite à la consommation quotidienne à des doses suffisantes de l'association glucosamine et chondroïtine sont évalués à 21% des coûts totaux, soit un bénéfice net de 1,6 milliard d'euros en 2017 et 3,2 milliards d'euros en 2040.

La déficience cognitive, source de perte d'autonomie, touchera près de 1,7 million de personnes en 2040, contre 1,12 million en 2017 pour un coût qui passera de 32 milliards d'euros à 50 milliards d'euros sur la période. La consommation quotidienne à des doses suffisantes d'oméga-3

permettrait de réduire la prévalence de 13 000 à 1 500 cas par an, soit une baisse des coûts annuels de 370 millions d'euros à 450 millions sur la période.

L'impact économique majeur des compléments alimentaires sur ces trois groupes de pathologies, allant de 2,7 à 4,7 milliards d'euros par an sur la période 2017-2040, démontre l'efficacité d'une stratégie de prévention active dans une phase de transition démographique à risque pour les dépenses de santé. Elle permettra de réaliser le scénario de compression de la morbidité qui induit une maîtrise des dépenses tout en améliorant l'état de santé de la population. L'étape décisive sera la capacité de détermination des personnes à risques des pathologies qui seront la cible prioritaire pour la consommation des compléments alimentaires. Les progrès technologiques, dont les biotechnologies et l'intelligence artificielle, permettront de franchir cette étape.

### ■ Passer du soin à la santé pour répondre aux enjeux du XXI<sup>e</sup> siècle en santé

Alors que la France a réussi à construire un système de soins qui a fait référence au XX<sup>e</sup> siècle, elle n'a pas construit un véritable système de santé, basé sur une approche holistique de la santé et sur une gestion du risque santé tout au long de la vie des individus. La triple transition démographique, épidémiologique et technologique, en cours actuellement, impose à la France ce changement de paradigme. Ce nouveau paradigme se résume au passage du « soin à la santé », de l'accès au soin à l'accès à la santé pour tous. Il s'appuie sur deux jambes : « le maintien en bonne santé de la population » et « les meilleurs soins aux meilleurs coûts pour tous ». Même si les compléments alimentaires s'inscrivent dans ces deux axes, c'est dans la politique de maintien en bonne santé que leur rôle est stratégique.

### ■ D'une place marginale à une place centrale des compléments alimentaires dans la nouvelle stratégie de santé en France et dans les pays développés

C'est en faisant de la santé publique le pivot du nouveau système de santé, évolution

incontournable au XXI<sup>e</sup> siècle, que l'on démarginalisera la place des compléments alimentaires dans le nouveau système de santé à installer. Comme pour la transition écologique, les pouvoirs publics doivent prendre conscience de l'urgence du changement de paradigme en santé.

Cette évolution systémique aidera à faire sortir les pouvoirs publics de leur ambiguïté vis-à-vis des compléments alimentaires et de leur approche binaire, alimentation naturelle ou médicaments. Cette vision binaire s'appuie sur des contre-vérités et n'est plus viable dans une nouvelle stratégie nationale de santé adaptée aux nouveaux enjeux.

Le nouveau paradigme change aussi le rôle des individus. Que ce soit la prévention ou la gestion de pathologies dont la durée ne cesse de s'allonger (chronicisation du risque), il faut passer d'un modèle où l'individu était passif et le système était piloté par l'offre à un modèle où l'individu est actif et où le système est piloté par la demande. Il n'en demeure pas moins que les professionnels de santé doivent être des partenaires privilégiés dans l'usage et la promotion des compléments alimentaires.

### ■ Une place centrale mais une réglementation spécifique et adaptée est indispensable pour un développement bénéfique à toutes les parties prenantes

Quant aux industriels, ils sont freinés dans leurs investissements, et donc dans leur capacité à innover, par la réglementation actuelle. Il faut un modèle de recherche et de développement spécifique au complément alimentaire qui ne soit pas la simple transposition du modèle de l'industrie pharmaceutique. On ne peut pas à la fois considérer que le complément alimentaire n'est pas un médicament et lui infliger les mêmes contraintes que le médicament en recherche et développement.

Enfin, les progrès scientifiques sur la connaissance de la physiopathologie des maladies et sur la meilleure capacité à cibler les individus à haut risque vont largement favoriser l'essor des compléments alimentaires pour les positionner au cœur d'une politique de santé performante au XXI<sup>e</sup> siècle.

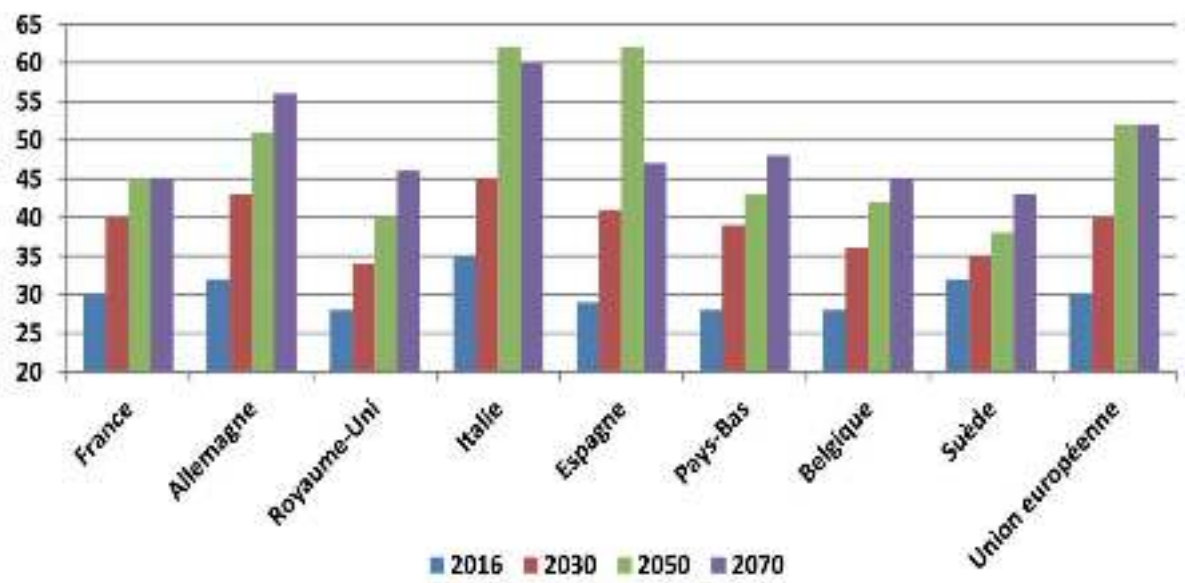
PARTIE 1  
IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LES DÉPENSES  
DE SANTÉ EN FRANCE

1.1 LES PROJECTIONS DÉMOGRAPHIQUES À 50 ANS EN FRANCE ET EN EUROPE

Le continent européen va connaître, comme l'ensemble des pays développés, un vieillissement sans précédent de sa population de 2010 à 2040. Comme le montre le graphique 1, ce vieillissement est d'une forte intensité entre 2016 et 2050 et se stabilise ensuite. Mesuré par le ratio de dépendance démographique – qui mesure le ratio

entre la population de plus de 65 ans et celle de 15 à 64 ans – le vieillissement passe de 30% à plus de 50% entre 2016 et 2050 dans la moyenne de l'Union européenne. La France se caractérise par une intensité plus modérée de ce vieillissement avec un ratio qui stagne à 45% à partir de 2050.

Graphique 1 : Taux de dépendance démographique en Europe



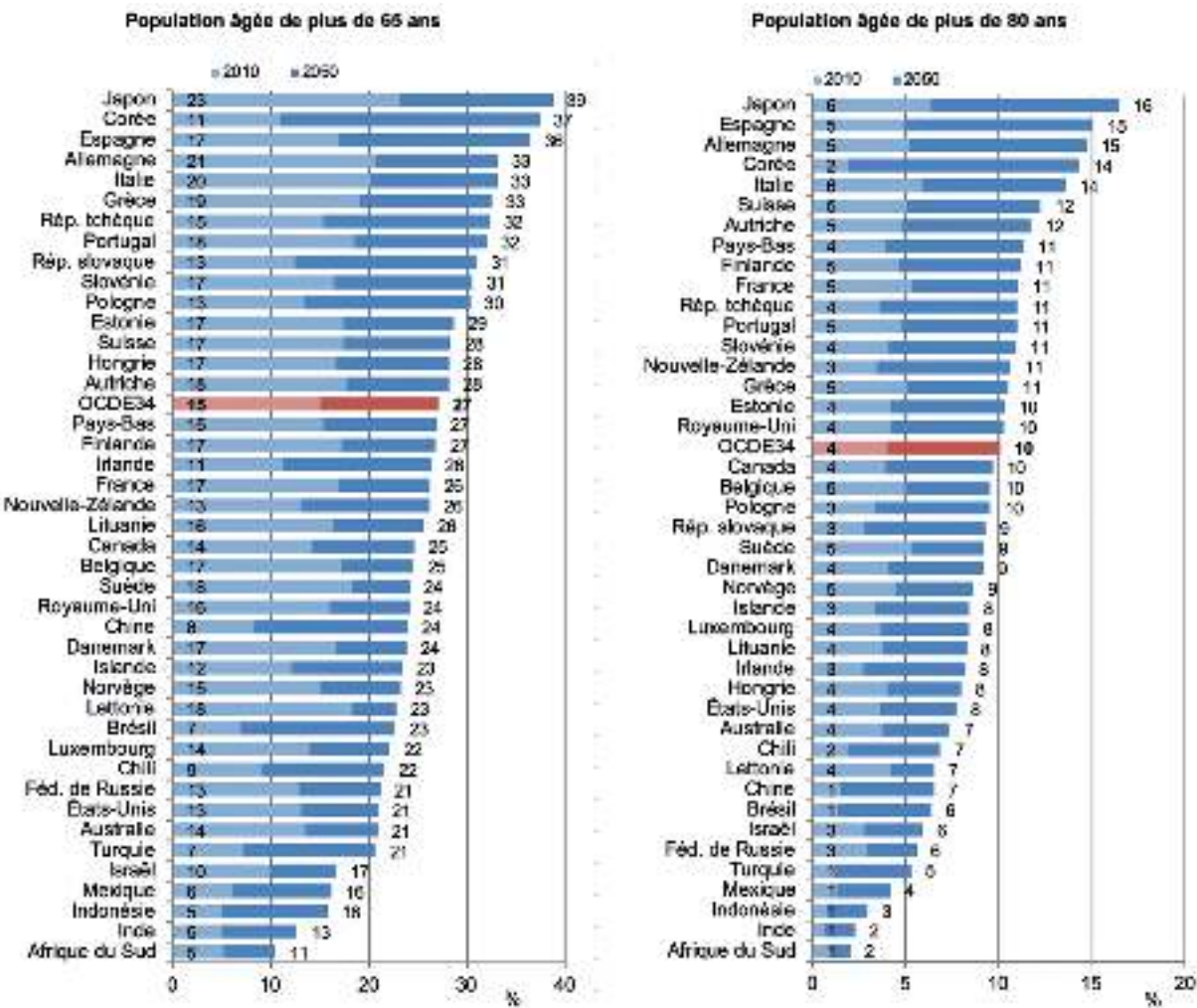
Source : Commission européenne, FIPECO

Une transition démographique historique même si elle est moins marquée en France

On retrouve ce plus faible taux de dépendance démographique de la France dans le poids de la population âgée de plus de 65 ans et de plus de 80 ans. Avec une progression de 9 points de la population de plus de 65 ans de 2010 à 2050 (de 17% à 26%), la France est dans la moyenne des pays de l'OCDE (27% en 2050). Sa population

est cependant moins vieillissante que des pays européens comme l'Allemagne (+12% à 33%), l'Espagne (+19% à 36%), l'Italie (+14% à 34%), la Grèce (+14% à 33%) ou les Pays-Bas (+12% à 27%) (graphique 2). En revanche, la France va connaître une forte hausse de la part des plus de 80 ans qui va plus que doubler sur la période (de 5% à 11%), conformément à la plupart des autres pays. L'Allemagne, l'Espagne et l'Italie se démarquent aussi sur cette tranche d'âge qui représentera 15% de leur population.

Graphique 2 : Part de la population âgée de plus de 65 ans et 80 ans en 2010 et 2050



Source : Données historiques et projection de la population (1950-2050), OCDE, 2013

La France vice-championne du monde de l'espérance de vie à 65 ans derrière le Japon

L'espérance de vie à 65 ans en France est la deuxième la plus longue des pays de l'OCDE en 2015, avec 21,5 ans contre 19,5 ans en moyenne, juste derrière celle du Japon (21,9 ans (graphique 3). Cette espérance de vie après 65 ans a augmenté de plus d'un tiers en moyenne par rapport à 1970 où elle était inférieure à 15 ans dans la plupart des pays développés. Alors que les pays scandinaves, la Grèce ou les États-Unis performaient mieux ou comparablement à la France en 1970, la France

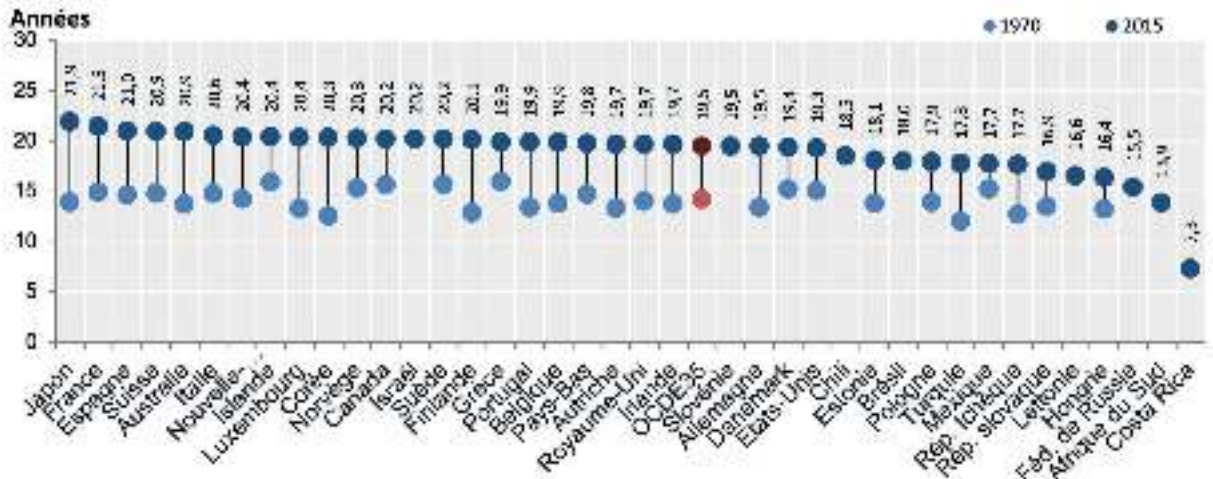
a mieux performé sur cette variable ces quarante dernières années. La qualité de notre système de soins, en déclin aujourd'hui, en particulier pour le traitement des pathologies chroniques liées à l'âge, explique en partie cette performance. La prise en charge à 100% des soins liés aux affections de longue durée permet à tout citoyen une prise en charge de qualité quels que soient l'origine sociale et le niveau de revenus des personnes. Nous verrons que le déficit de prévention et un mode de vie pas toujours favorable à la santé ont des répercussions significatives sur l'état de santé des personnes et donc sur la qualité du vieillissement et les dépenses de soins engagées.



On observe une différence significative de cette espérance de vie après 65 ans entre les hommes et les femmes puisque, dans l'OCDE, les femmes continuent à vivre en moyenne 21 ans et les hommes 18 ans. Cette différence a été stable depuis 1970.

Il existe le même écart de trois années pour l'espérance de vie après 80 ans, avec 12 ans au Japon pour les femmes (record dans l'OCDE) et 9 ans chez les hommes en France (record de l'OCDE).

Graphique 3 : Espérance de vie à 65 ans, 1970 et 2015 (ou année la plus proche)



Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2017

Moins de 50% de l'espérance de vie après 65 ans se passe en bonne santé en France

Outre la quantité d'années de vie gagnées, l'appréciation de l'impact économique et social de cet allongement de la vie impose de mesurer le nombre d'années de vie gagnées en bonne santé. L'Union européenne dispose d'un indicateur de l'espérance de vie sans incapacité ou « **années de vie en bonne santé** », calculé régulièrement, à partir d'une question générale sur l'incapacité posée dans l'enquête EU-SILC.<sup>(1)</sup>

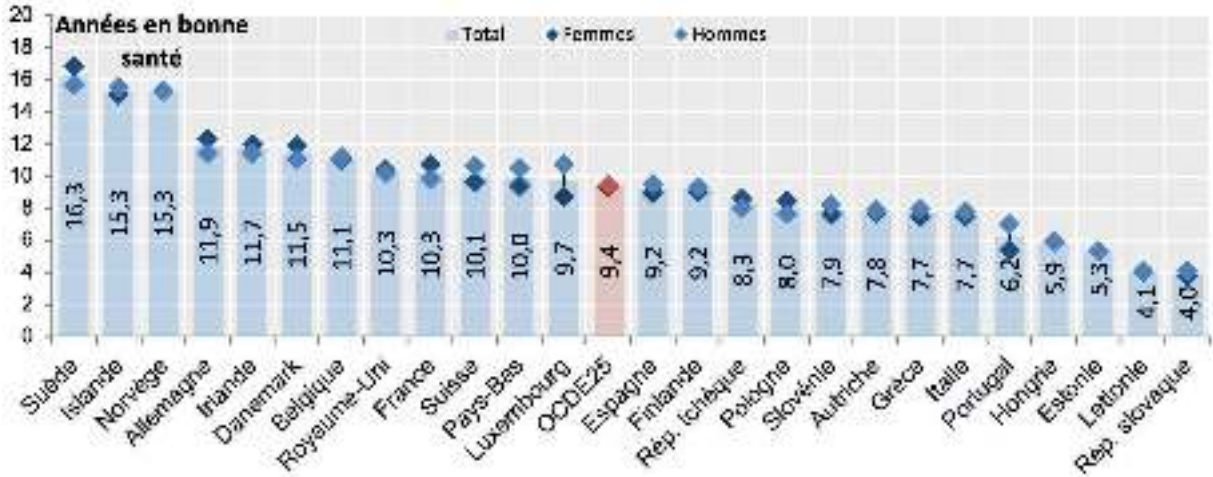
En 2015, dans l'OCDE, le nombre moyen d'années de vie en bonne santé à 65 ans était quasiment identique chez les femmes et les hommes, s'élevant respectivement à 9,3 ans et 9,4 ans (graphique 4).

Alors que le Portugal a une durée de l'espérance de vie en bonne santé après 65 ans significativement plus faible pour les femmes que pour les hommes, tout en sous-performant piètrement autour de 6 ans, c'est l'inverse en Suède qui sur-performe à 16 ans.

La France fait légèrement mieux que la moyenne avec 10,3 années de vie en bonne santé après 65 ans, mais est beaucoup moins bien classée que concernant l'espérance de vie à 65 ans. Seul 48% de l'espérance de vie après 65 ans en France se passe en bonne santé contre 80% en Suède. En 2015, les pays nordiques (à l'exception de la Finlande) affichaient le nombre le plus élevé d'années de vie en bonne santé à l'âge de 65 ans. En Suède, les femmes pouvaient espérer vivre en moyenne 17 années de plus sans incapacité, contre 16 chez les hommes.

1. Statistiques de l'Union européenne sur le revenu et les conditions de vie, 2018.

Graphique 4 : Espérance de vie en bonne santé à 65 ans, pays européens, 2015 (ou année la plus proche)

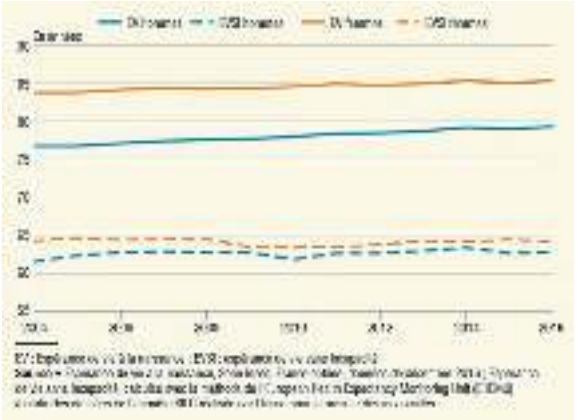


Source : OCDE

Le plafond de verre de l'espérance de vie sans incapacité

La relativement mauvaise performance de la France sur l'espérance de vie en bonne santé est encore plus marquée si on la considère depuis la naissance. Elle est de 64,1 ans pour les femmes et de 62,7 ans chez les hommes en 2016 et est stable depuis 10 ans. La part de l'espérance de vie sans incapacité dans la vie d'une personne en France est aussi stable depuis dix ans ; elle est de 80% chez les hommes et de 75% chez les femmes (graphique 5).

Graphique 5 : Évolution de l'espérance de vie et de l'espérance de vie sans incapacité, par sexe, de 2004 à 2016



Source : DREES

État de santé et incapacité auto-déclarés à 65 ans

Outre l'espérance de vie sans incapacité évoquée *supra*, des enquêtes sont menées sur l'état de santé ressenti de la population. On trouve fréquemment dans ces enquêtes une question concernant l'état de santé tel que perçu par les personnes interrogées, laquelle est formulée comme suit : « *Comment décririez-vous votre état de santé général ?* ».

En dépit du caractère subjectif de ces questions, les indicateurs de perception de l'état de santé général fournissent des indications quant à l'évolution de la consommation de soins de santé et de la mortalité.<sup>(2)</sup> La comparabilité des résultats est souvent difficile entre certains pays du fait de variations culturelles fortes.

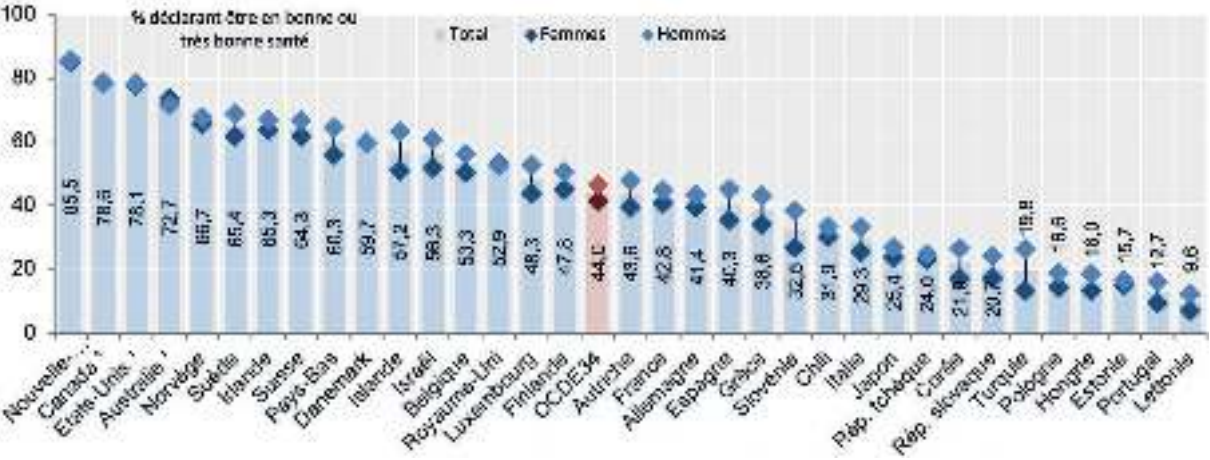
**Plus de la moitié de la population âgée de 65 ans et plus se déclare en bonne santé** dans 14 des 34 pays de l'OCDE considérés (graphique 6).<sup>(3)</sup> Parmi les pays européens, c'est en Norvège, en Suède, en Irlande, en Suisse et aux Pays-Bas que les personnes âgées signalent le meilleur état de santé, plus de 60% d'entre elles s'estimant en bonne santé.

2. Hirosaki et al., 2017; Schnitker and Bacak, 2014.

On retrouve la piètre performance de la France sur le critère du vieillissement en bonne santé. La France, avec moins de 43,6% des personnes de plus de 65 ans qui se déclarent en bonne santé, fait légèrement moins bien que la moyenne de l'OCDE (44%).

À l’opposé, moins de 15% des plus de 65 ans estiment être en bonne santé en Lettonie et au Portugal. Dans presque tous les pays, les hommes de plus de 65 ans sont plus nombreux que les femmes à se déclarer en bonne santé.

Graphique 6 : Population âgée de 65 ans et plus se déclarant en bonne santé, 2015 (ou année la plus proche)



\*Les données concernant la Nouvelle-Zélande, le Canada, les États-Unis et l'Australie ne sont pas directement comparables avec celles des autres pays en raison de biais entraînant une surestimation. Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2017.

## De fortes inégalités d'état de santé après 65 ans en fonction des revenus

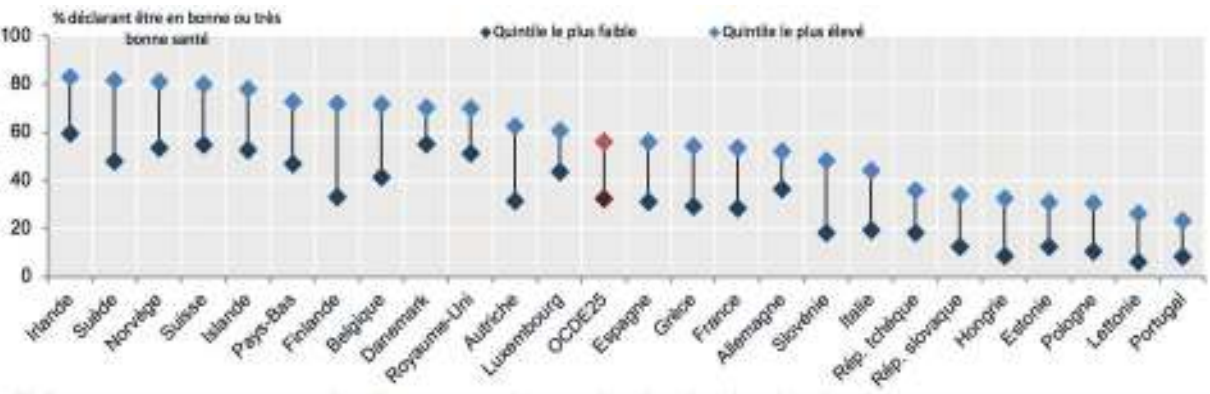
Nous verrons dans la partie suivante que plusieurs types de déterminants de santé existent. Le graphique 7 analyse la corrélation entre état de santé et revenus.

Il existe en moyenne 14 points d'écart de pourcentage de personnes se déclarant en bonne santé entre les 20% les plus riches et les 20% les plus pauvres des pays de l'OCDE. Si le développement économique d'un pays influence sur l'état de santé de la population d'un point de vue macro-économique, le graphique 7 nous montre qu'à l'échelle micro-économique, la différence de

revenus entre les individus a aussi un impact significatif sur l'état de santé.

On observe que cet écart est assez homogène entre les groupes de pays qui ont un niveau élevé d'état de santé auto-déclaré (Irlande, Suède, Norvège, Suisse) et ceux qui ont un niveau relativement faible (Estonie, Pologne, Lettonie, Portugal). La France se situe dans une position intermédiaire entre ces deux groupes. La perception de l'état de santé de notre population est plutôt mauvaise, en particulier pour le quintile le plus faible, dans lequel seulement 30% de la population se déclare en bonne santé. Il existe donc des inégalités sociales de santé dans l'ensemble des pays. La France cumule de fortes inégalités sociales et un état de santé ressenti moyen par rapport aux pays comparables.

Graphique 7 : Population âgée de 65 ans et plus se déclarant en bonne santé, par quintile de revenus, pays européens, 2015 (année la plus proche)



Source : Base de données d'Eurostat.

## 1.2 LES PRINCIPAUX DÉTERMINANTS DES DÉPENSES DE SANTÉ

La demande de services de santé est considérable dans les pays développés et fournit des bénéfices substantiels. Ces bénéfices se traduisent par un coût élevé pour la collectivité, en moyenne **10,1% du PIB dans l'Union européenne (UE 28) en 2015 et 11% du PIB en France.**

Près de 80% de cette dépense est publique, avec des dépenses publiques consacrées à la santé qui atteignent 8% de PIB en Europe<sup>(4)</sup> et 9% en France (voir tableau 1).

Les dépenses publiques (et privées) ont fortement crû dans les décennies 1960 et 1970, avant de ralentir dans les années 1980 et 1990 et repartir

fortement dans les années 2000 jusqu'à la crise financière de 2008.

La France a le niveau de dépenses publiques en santé en part de PIB (9%) le plus élevé en Europe après la Suède (9,6% de PIB) et l'Allemagne (9,4% de PIB). La part publique de la dépense de santé en France (79,4% de la dépense totale) est comparable à celle de l'Union européenne (78,4%). Elle représente près de 16% de l'ensemble de la dépense publique en France, comme dans la moyenne de l'Union européenne, mais sensiblement moins que pour des pays comparables comme l'Allemagne (21,5%) et le Royaume-Uni (19%).

2. Hirosaki et al., 2017; Schnittker and Bacak, 2014.

3. Les questions posées en Nouvelle-Zélande, aux USA et au Canada étant différentes, il faut être prudent sur leur interprétation relative.

4. Dans les 28 pays de l'Union européenne en moyenne. La ligne EU\* représente cette moyenne dans les tableaux.



Tableau 1 : Dépenses publiques de santé de 1970 à 2015 dans l'UE et en Norvège

	Public health care expenditure as % of													
	GDP					total health expenditure					total government expenditure			
	1970	1980	1990	2008	2015	1970	1980	1990	2008	2015	1990	2008		2015
BE	..	..	..	7.2	8.1	..	..	..	77.0	77.5	10	14.3	15.1	BE
BG	..	..	5.2	3.9	4.9	..	..	100	55.9	54.7	..	10.6	11.9	BG
CZ	..	..	4.6	5.3	6.4	..	..	98	80.3	83.3	..	13.2	15.4	CZ
DK	..	7.9	6.9	8.3	9.0	..	89	83.2	81.3	87.2	11.9	16.5	16.4	DK
DE	4.4	6.6	6.3	7.8	9.4	73.3	78.9	76.1	76.3	84.5	..	17.9	21.5	DE
EE	..	..	..	5.1	5.4	..	..	..	79.4	77.5	..	12.8	13.6	EE
IE	4.1	6.8	4.4	7.5	5.5	80.4	82	72	78.6	70.8	..	17.9	19.2	IE
EL	2.3	3.3	3.5	5.6	5.0	42.6	55.9	53	56.9	59.3	..	10.9	9.0	EL
ES	2.3	4.2	5.1	6.4	6.6	65.7	79	79.1	74.4	71.3	..	15.5	15.1	ES
FR	4.1	5.6	6.4	8.2	9.0	75.9	80.4	78	78.6	79.4	..	15.4	15.8	FR
HR	..	..	..	6.5	5.9	..	..	..	..	77.7	..	15.3	12.8	HR
IT	..	..	6.1	7.0	7.0	..	..	79.2	78.5	75.6	11.7	14.6	13.9	IT
CY	0.9	1.5	1.8	2.6	2.9	33.3	53.6	40	41.1	43.1	..	6.7	7.3	CY
LV	..	..	2.5	3.7	3.7	..	..	100	56.5	60.3	..	9.9	10.0	LV
LT	..	..	3	4.9	4.7	..	..	90.9	70.4	68.5	..	12.9	13.4	LT
LU	2.8	4.8	5	5.7	5.0	80.3	92	93	79.4	82.1	11.1	14.4	12.1	LU
HU	..	..	..	5.0	5.3	..	..	..	69.6	69.1	..	10.4	10.7	HU
MT	..	..	..	5.2	5.8	..	..	..	54.8	57.5	..	12.1	14.4	MT
NL	..	5.1	5.4	7.8	8.6	..	69	68	81.7	80.7	..	17.9	19.1	NL
AT	3.3	5.1	6.1	7.7	8.1	63.5	69.2	73	74.1	76.4	..	15.5	15.8	AT
PL	..	..	4.4	4.9	4.7	..	..	92.1	68.5	71.2	..	11.1	11.3	PL
PT	1.5	3.4	3.8	6.6	6.1	60	64	64	69.1	66.8	..	14.6	12.6	PT
RO	..	..	2.9	4.4	4.2	..	..	100	79.9	79.3	..	11.5	11.7	RO
SI	4.2	4.4	5.6	5.9	6.5	100	100	100	70.1	72.9	..	13.6	13.5	SI
SK	..	..	..	5.4	5.6	..	..	..	67.5	80.1	..	14.5	12.3	SK
FI	4.1	5	6.2	6.3	7.4	74.5	79	81.3	75.6	75.3	12.1	13.1	12.9	FI
SE	5.8	8.2	7.4	7.2	9.6	85.3	92.7	90.4	82.6	84.2	..	14.3	19.3	SE
UK	3.9	5	4.9	7.2	8.0	86.7	89.1	83.3	81.1	80.2	12.1	15.3	19.0	UK
NO	4	5.9	6.3	7.1	8.9	..	..	83	80.7	86.0	12.6	17.6	18.3	NO
EA	..	..	..	7.4	8.1	..	..	..	76.4	78.4	..	15.9	17.0	EA
EU'	..	..	..	7.2	8.0	..	..	..	..	78.7	..	15.5	17.1	EU'
EU27	..	..	..	6.0	6.4	..	..	..	..	73.1	..	13.7	14.1	EU27
EU* s	..	..	..	7.2	7.9	..	..	..	..	78.4	..	15.5	16.7	EU* s

Notes: The EU28 (EU\*), EU27 and EA averages are weighted according to GDP. A non-weighted EU average (EU\* s) is included at the bottom of the table. The figures for DE include government, social health insurance schemes and compulsory private health insurance schemes expenditure.

Source: Eurostat; OECD Health data; United Nations Statistics Division; WHO Health for all database; Commission services.

Deux sources d'impact du vieillissement sur le financement des dépenses de santé

Le financement des dépenses de santé est impacté par le vieillissement de la population aussi bien sur le plan des dépenses que des recettes. Côté dépenses, si le vieillissement s'accompagne

de gains d'années de vie en bonne santé, l'impact est plutôt faible. La hausse des dépenses est alors principalement tirée par les innovations technologiques. Si les gains de vie se font en mauvaise santé, la demande de prestations de santé augmente sensiblement. Côté recettes, plusieurs pays de l'Union européenne, dont la France et l'Allemagne, ont un système de sécurité sociale financé à partir

de cotisations sur le travail. La baisse du ratio actifs/inactifs, consécutive au vieillissement, diminue la base de financement et menace donc la soutenabilité financière à terme du système. On observe que deux effets négatifs sur l'équilibre financier des systèmes de financement peuvent se cumuler si la population vieillit en mauvaise santé. Le premier effet se maîtrise avec une politique de santé intégrant l'amont du risque, la prévention, et le deuxième par une politique fiscale

adaptée (transfert de cotisations vers l'impôt). À ce titre, les études<sup>(5)</sup> montrent que, de 1992 à 2000, la hausse de 54% des dépenses de santé a été partagée entre l'évolution des pratiques (58%) – liée aux innovations médicales, aux comportements des patients et des praticiens – la hausse de la population (+3%), la baisse de la morbidité (-10%) et le vieillissement (+3%). Ainsi, l'impact du vieillissement sur cette période a été largement compensé par la baisse de la morbidité.

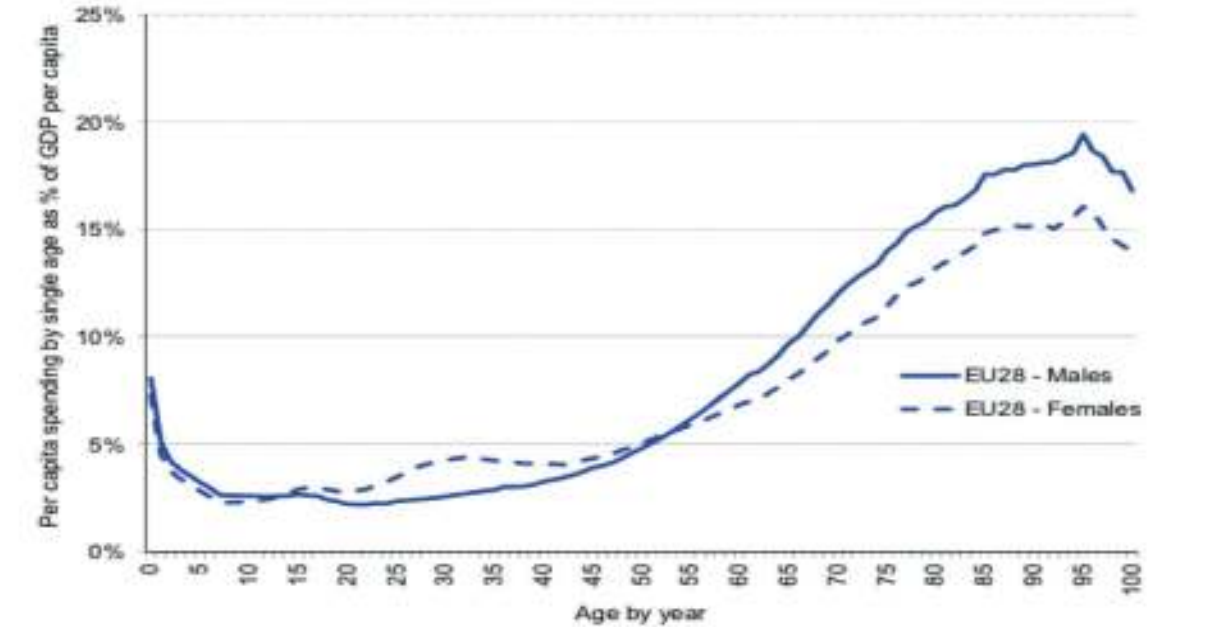
Un impact marginal du vieillissement de la population...

1.2.1 La structure démographique a peu d'impact direct sur les dépenses

Le vieillissement joue un rôle mineur dans l'explication de la croissance des dépenses de santé. Ceci a été démontré par plusieurs études dont celle de Brigitte Dormont et son équipe.<sup>(5)</sup> Sur une progression de 5,1 points de PIB des dépenses de santé prévue entre 2007 et 2050 pour l'Europe des quinze, cette étude montre

que seulement 0,7 point serait attribuable aux changements démographiques. L'analyse de l'évolution des dépenses dans le temps démontre que la dépense individuelle de santé est plus élevée aujourd'hui qu'hier quelle que soit la tranche d'âge considérée (graphique 8).

Graphique 8 : Profil de dépenses des prestations de santé liées à l'âge des individus dans l'Union européenne à 28 (dépense/personne en tant que % du PIB/personne)



Source : Services de la Commission, EPS.

5. B. Dormont, M. Grignon et H. Huber, « Health expenditure growth: reassessing the threat of ageing », Health Economics, 15 (9), 2006, p. 947-963.



Entre 1992 et 2000, l'augmentation des dépenses de santé a été de près de 50% à tous les âges. Cette évolution n'est pas issue d'une détérioration de l'état de santé des patients, mais est due aux innovations médicales, aux changements de comportements des patients et des praticiens.

Le coût des soins augmente de façon spectaculaire, quel que soit l'âge auquel le décès se produit. En utilisant des données de Medicare, Lubitz et Riley<sup>(6)</sup> montrent que les personnes qui décèdent dans l'année représentent environ 30% des dépenses couvertes. Ainsi, ce n'est pas l'âge mais la proximité de la mort qui détermine la croissance des dépenses de santé.

L'âge n'aurait ainsi plus d'influence significative si l'on prend en compte la proximité de la mort comme variable explicative.<sup>(7)</sup> La corrélation entre âge et dépenses viendrait uniquement du fait, selon Zweifel, que la probabilité de mourir augmente avec l'âge. Les dépenses de fin de vie ne peuvent pas être tenues responsables de la croissance des dépenses car cette part de dépenses est stable dans le temps.

## ■ Les individus rajeunissent et les populations vieillissent

La notion de vieillissement est souvent dévoyée dans le débat public. Le vieillissement correspond à l'augmentation de la proportion de personnes d'un âge supérieur à un seuil choisi (65 ans, ou autres), *i.e.* une hausse de l'âge nominal. Le sens commun (à éviter) souvent attribué au vieillissement est celui de la sénescence, *i.e.* de l'usure qui affecte la personne humaine avec le temps et se traduit par une plus grande vulnérabilité aux maladies et invalidités. Les progrès médicaux permettent de différer l'apparition des maladies à des âges plus tardifs, provoquant ainsi un découplage du vieillissement et de la sénescence.

C'est la morbidité et non l'âge qui explique que le profil des dépenses de santé est une fonction croissante de l'âge. Si on ajuste les dépenses de santé de la morbidité et de l'invalidité (des maladies chroniques) affectant un individu, on s'aperçoit

que l'âge n'a plus d'influence significative sur ces dépenses de santé.<sup>(8)</sup> La qualité de gestion du risque santé, à l'échelle individuelle et collective, est donc une clé essentielle pour maîtriser les coûts de santé.

**La faiblesse de la prévention et la structuration de notre système de financement de la santé** (qui n'inclut pas la gestion du risque) expliquent une part des coûts plus élevés en France que dans les autres pays comparables.

La plupart des pays développés connaissent une élévation de la longévité qui ne s'accompagne pas d'une hausse du temps vécu avec de la morbidité et du handicap. Ainsi, on assiste à une **compression de la morbidité** due à des gains de longévité en année en bonne santé. C'est surtout vrai pour les incapacités sévères. Si les maladies chroniques peuvent nous affecter plus longtemps lors d'une vie plus longue, elles altèrent moins gravement notre qualité de vie. C'est pourquoi l'OCDE comme l'Union européenne prennent en compte « **le vieillissement en bonne santé** » comme hypothèse centrale de leurs prévisions de dépenses de santé, comme nous le verrons plus loin.

Il existe un lien entre morbidité et dynamique du progrès médical puisque ce dernier améliore la performance des soins et génère une « **demande révélée** ». Par exemple, on considérerait avant la démence sénile comme une dégradation naturelle avec l'âge ; aujourd'hui, on tente de prévenir et traiter du mieux possible la maladie d'Alzheimer. On assiste donc à une augmentation des besoins au fur et à mesure des possibilités offertes par le progrès médical. Sans innovation médicale, cette nouvelle demande ne générerait pas de hausse sensible de dépenses de santé, d'où la notion de demande révélée.

...au regard du rôle majeur de l'innovation médicale

## 1.2.2 Le rôle primordial des innovations thérapeutiques

**Les évolutions des pratiques de soins** sont les déterminants majeurs de la croissance des

dépenses de santé. Les pratiques de soins englobent les comportements du patient (décision ou non de consulter), les décisions du médecin (examens et traitements à appliquer) et surtout les procédures et traitements disponibles. Entre 1992 et 2000<sup>(5)</sup>, la hausse des dépenses de santé de 54% se répartit de la façon suivante : +58% dus aux changements des pratiques, +3% dus à l'effet croissance de la population, +3% dus à l'effet vieillissement et -10% aux changements de morbidité.

On observe que l'amélioration de l'état de santé à un âge donné freine significativement la progression des dépenses (-10%) alors que l'effet du vieillissement est marginal (+3%) ; **on assiste donc à un rajeunissement plutôt qu'un vieillissement**. Les changements de comportement des assurés sont très faibles au cours du temps, c'est donc la dépense associée à la consultation qui a la plus forte influence sur la dépense.

La croissance des dépenses n'est pas liée à une augmentation des volumes, mais aux innovations médicales. Le progrès technique médical se caractérise par deux mécanismes principaux : la substitution de traitement (gain d'efficacité) et la diffusion du traitement (utilisation croissante de l'innovation). Si la substitution peut conduire à une baisse ou une hausse du traitement, elle conduit avant tout à une meilleure performance du soin. C'est la **diffusion de l'innovation** qui est responsable de la hausse des coûts de la santé.

Prenons l'exemple de la cataracte. Les substitutions des nouvelles technologies aux anciennes ont permis d'importants gains de productivité. Or, le coût de l'opération de la cataracte est assez stable entre 1960 et 2010, alors qu'elle a gagné en efficacité et sûreté, conduisant à de meilleurs résultats (en acuité visuelle et moins de complications).<sup>(9)</sup> Moins risquée et plus efficace, l'opération peut être réalisée sur des patients plus âgés ou éprouvant une gêne moins sévère. Les dépenses associées au traitement de la cataracte n'ont ainsi augmenté qu'à cause de l'extension de ce traitement à une plus grande proportion de patients.

## 1.2.3 L'évolution de l'état de santé de la population est déterminante sur la qualité du vieillissement et la France présente un état sanitaire contrasté

### ■ Des taux de mortalité stables sur 30 ans

Le taux de mortalité en France est revenu en 2018 (9,2 pour 1 000) au niveau de 1990 (9,3 pour 1 000). Il avait sensiblement baissé à 8,4 en 2011 avant de remonter ensuite. Entre 2000 et 2010, le nombre de morts chaque année est passé de 538 388 à 551 000. De 2010 à 2018, il est passé à 614 000<sup>(10)</sup> en 2018.

Depuis 2004, les tumeurs sont la première cause de mortalité, devant les maladies de l'appareil circulatoire. Elles représentent chacune environ 30% des décès, suivies par les morts violentes (accidents, suicides, autres causes extérieures de décès), qui représentent 7% avec 36 700 morts (dont 10 415 suicides). La mortalité par cancer est passée de 151 383 morts en 2000 à 161 490 en 2010 alors que celle de l'appareil circulatoire a baissé de 164 000 morts en 2000 à 145 342 en 2010.

La hiérarchie des causes est inversée chez les hommes mais pas chez les femmes puisque les tumeurs restent en seconde position chez les femmes. Le taux standardisé de mortalité (pour un âge précis) par tumeur maligne est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, ce qui reflète l'impact de l'alcool et du tabac, mais aussi celui des expositions professionnelles et des comportements nutritionnels plus favorables chez les femmes. L'évolution des comportements des femmes vis-à-vis de l'alcool et surtout du tabac se traduit par une forte hausse depuis 2000 des cancers féminins de la trachée, des bronches, du poumon, du pancréas, de la vessie et du foie.

**Les comportements individuels**, parmi les autres déterminants non médicaux de santé, restent le critère prédominant de l'évolution de la morbidité et de la mortalité des populations. L'analyse dans le temps des causes de mortalité révèle l'effet des progrès médicaux réalisés dans

6. J. B. Lubitz, G.F. Riley, « Trends in medicare payments in the last year of life », *New England Journal of Medicine*, 328, 1993, p. 1092-1096.

7. P. Zweifel, S. Felder et M. Meiers, « Aging of population and health care expenditure: a red herring », *Health Economics*, 8, 1999, p. 485-496.

8. D. Blanchet et F. Le Gallo, « Les projections démographiques : principaux mécanismes et retour sur l'expérience française ». Document de travail, INSEE, DESE, G, avril 2008.

5. B. Dormont, M. Grignon et H. Huber, « Health expenditure growth: reassessing the threat of ageing », *Health Economics*, 15 (9), 2006, p. 947-963.

9. I. Shapiro et al., « Measuring the value of cataract surgery », in D. M. Cutler et E. R. Berndt, *Medical Care Output and Productivity*, National Bureau of Economic Research, 2001.

10. Données annuelles INSEE, 2019.

certaines secteurs comme le cardio-vasculaire et celui des facteurs environnementaux. On peut noter l'impact possible des plans sectoriels de santé publique, comme celui du plan cancer du président Chirac en 2002, qui a probablement contribué à faire baisser la mortalité par tumeur de 7% entre 2000 et 2006. Pourtant, le lien de cause à effet avec le plan est difficile à démontrer et l'efficacité de ces plans verticaux de santé publique est contestable à l'échelle d'une population.

Cependant, la maladie n'est pas une fatalité et des moyens d'action existent sur les comportements individuels et sur l'organisation du système de santé pour obtenir des résultats très importants pour la collectivité.

### Des taux élevés de mortalité prématurée (avant 65 ans)

C'est un des points noirs de l'état sanitaire en France qui présente le taux de décès prématuré masculin le plus élevé en Europe<sup>(11)</sup>, après les pays de l'Est, d'Europe centrale, le Portugal, la Finlande et la Belgique. En 2010, on comptait 108 590 décès prématurés (avant l'âge de 65 ans) sur les 551 000 décès annuels, soit 20% des décès. Le nombre de décès prématurés est plus de deux fois plus élevé chez les hommes avec 26,3% des décès prématurés contre 13% chez les femmes en 2010 sur l'ensemble des décès chaque année. Le taux de décès prématuré standardisé sur la structure d'âge des hommes est de 2,2 plus élevé que chez les femmes (3,5 pour les troubles mentaux et 3,1 pour les morts violentes). Ce taux de décès prématuré est stable depuis 2000, où il était de 20%. Les causes les plus fréquentes des décès prématurés sont les tumeurs (41% des décès), suivies des morts violentes (16%) et des maladies de l'appareil circulatoire (13%).

Ces données contrastent nettement avec la situation de la France pour les décès après 65 ans. Pour les hommes, la France a des taux de décès après 65 ans nettement moins élevés (après la Suisse et la Grèce). Pour les femmes, la France a les meilleurs résultats. Cette situation explique l'espérance de vie plus longue en France après 65 ans, comme vu *supra*.

### Une situation française encore plus défavorable pour la mortalité évitable

La mortalité évitable a été définie à partir d'une répartition en trois composantes de la mortalité prématurée : causes de décès liées aux comportements à risque, celles liées au système de soins et les autres causes de décès. Le poids de la mortalité liée aux comportements à risque (tabagisme, alcoolisme, conduites dangereuses...) est très important en France, alors que la situation est moins défavorable pour les décès évitables liés au système de soins. Une grande part de ces décès évitables pourrait être évitée par une intensification des politiques de prévention.<sup>(12)</sup>

La mortalité évitable, liée aux pratiques de prévention primaire, regroupe des causes de décès qui pourraient être évitées si on réduisait des comportements à risque tels que le tabagisme, l'alcoolisme et les conduites routières dangereuses. Les causes de décès évitables comprennent les cancers des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, du poumon, les psychoses alcooliques, les cirrhoses, les accidents de la circulation, les chutes accidentelles, les suicides et le sida.

En France, 30% de la mortalité prématurée est évitable, soit 32 400 décès évitables en 2010, dont 25 000 pour les hommes et 7 400 pour les femmes.<sup>(13)</sup> Grâce à des plans renforcés de prévention routière, on a divisé par trois le nombre de tués sur les routes, soit environ 7 000 vies sauvées par an. En extrapolant, on pourrait sauver plus de 20 000 vies d'individus en pleine force de l'âge en appliquant un plan de prévention primaire, en particulier chez les hommes. Au-delà de l'impact sanitaire, la rentabilité économique pour l'État des actions de prévention sanitaire ne fait aucun doute, sous réserve qu'elles soient ciblées et optimisées. Elles dépassent les actions de dépistage précoce.

### Une forte hausse des maladies chroniques

On assiste aujourd'hui à une forte augmentation de la plupart des maladies chroniques. 35% des Français déclarent souffrir d'une maladie chronique et 75% pour les plus de 85 ans (dont le nombre va doubler dans les années à venir).<sup>(14)</sup>

Le nombre de nouveaux cas d'affections de longue durée (ALD) est passé de 830 000 en 2000 à plus d'un million par an depuis 2011, soit une hausse de 50% en 11 ans, pour un nombre total d'ALD de 11 284 707 (quasiment autant d'hommes que de femmes) à fin 2011.<sup>(15)</sup>

Il y avait 9,2 millions d'assurés pris en charge à 100% pour une ALD à fin 2011 (sachant que certains assurés ont plusieurs ALD, d'où le chiffre plus faible du nombre d'assurés que d'ALD), soit 14% de la population totale, on est à 11,2 millions de patients ALD en 2017 et les prévisions<sup>(16)</sup> sont de 13,2 millions en 2025, soit près de 18% de la population.

Le nombre de patients ALD progresse plus rapidement que la population globale : près de 4% par an, alors que le total des bénéficiaires du régime général augmente de moins de 1%.<sup>(17)</sup> Les trois premières ALD (ALD 8 pour le diabète 1 et 2, ALD 30 pour le cancer et ALD 12 pour l'hypertension artérielle (HTA) sévère) représentent 45% du nombre d'ALD alors que le top 5 (+ ALD 13 pour les maladies coronaires et ALD 23 pour les troubles dépressifs récurrents) pèse 62% du nombre total de patients ALD. Les dépenses ALD représentent presque les deux tiers des dépenses de santé et près de 80% de la croissance de ces dépenses.

Cette forte croissance des dépenses ALD, financées à 100% par l'Assurance maladie, est à l'origine d'une concentration croissante de cette dernière sur le

gros risque et de son désengagement progressif du financement des soins courants. La Cour des comptes a régulièrement pointé du doigt l'absence de connaissance précise de ces dépenses ALD (autour de 90 milliards d'euros en 2012).

Le surcoût dû à la prise en charge à 100% par rapport au remboursement normal est estimé grossièrement par la CNAM à une douzaine de milliards d'euros. Une des causes de l'imprécision est le non-respect de l'ordonnancier bizonne par les professionnels de santé (à l'hôpital comme en ville), souvent sous la pression des patients. Malgré la prise en charge à 100% de la pathologie concernée, les patients ALD ont un reste à charge en moyenne de 702 € par an, contre 370 € pour les patients non ALD (soit 90% plus élevé), du fait d'une moyenne d'âge élevée des patients ALD (62 ans) et d'un état de santé général plus dégradé. Enfin, il existe une forte disparité géographique de la prévalence des ALD en France métropolitaine, qui varie du simple (Mayenne = 11,8 ALD pour 100 personnes) au double (Nièvre = 21,1 ALD pour 100 personnes).

La forte progression des maladies chroniques est un phénomène mondial, avec une hausse des personnes qui vivent plus longtemps après avoir reçu un diagnostic de maladie chronique grâce à l'innovation médicale. Responsables de 63% des décès, les maladies chroniques sont devenues les premières causes de décès à travers le monde.<sup>(18)</sup>

## 1.3 ÉVALUATION DE L'IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LES DÉPENSES DE SANTÉ D'ICI À 2070

La complexité du marché de la santé rend les projections de dépenses très périlleuses. Nous allons étudier ces projections selon le **scénario démographique**, qui prend en compte l'impact des changements démographiques et de l'évolution des statuts de santé.

Avec un gain de 1,1 point de PIB de 2016 à 2070, les dépenses publiques de santé de l'Union

européenne vont atteindre 7,9% du PIB en 2070. Ce scénario dit « démographique » de l'Union européenne<sup>(19)</sup> part du principe que les gains d'espérance de vie sont en mauvaise santé. Le graphique 9 montre que la France présente le niveau de dépenses publiques en part de PIB le plus élevé de l'Union européenne en 2016 avec celui du Royaume-Uni (7,9%), contre une moyenne de 6,6% de PIB dans l'UE.

15. Éco-Santé France, 2013.

16. Direction générale du Trésor, novembre 2015.

17. Assurance maladie, 2009.

18. World Economic Forum et Harvard School of Public Health (2011). « The global economic burden of non-communicable disease ».

19. European Commission, « The ageing report », 2018.

Le « scénario démographique » tente d'isoler le « pur » effet du vieillissement sur les dépenses de santé. « Il suppose que les taux de morbidité spécifique aux âges ne changent pas au cours du temps. Ceci implique que les dépenses publiques de santé liées à l'âge, considérées comme un indicateur repère (proxy) pour le taux de morbidité, restent constantes en termes réels sur la période de projection. Étant donné que l'état de santé est fixe mais s'accompagne d'une augmentation progressive de l'espérance de vie (projections démographiques fondées sur Eurostat 2015), tous les gains d'espérance de vie sont supposés être passés en mauvaise santé. En tant que tel, ce scénario reflète l'hypothèse d'expansion de la morbidité. On suppose en outre que les coûts, et donc les dépenses par habitant, évoluent parallèlement au PIB par habitant. »

11. Source : Eurostat, Inserm-CépiDc.

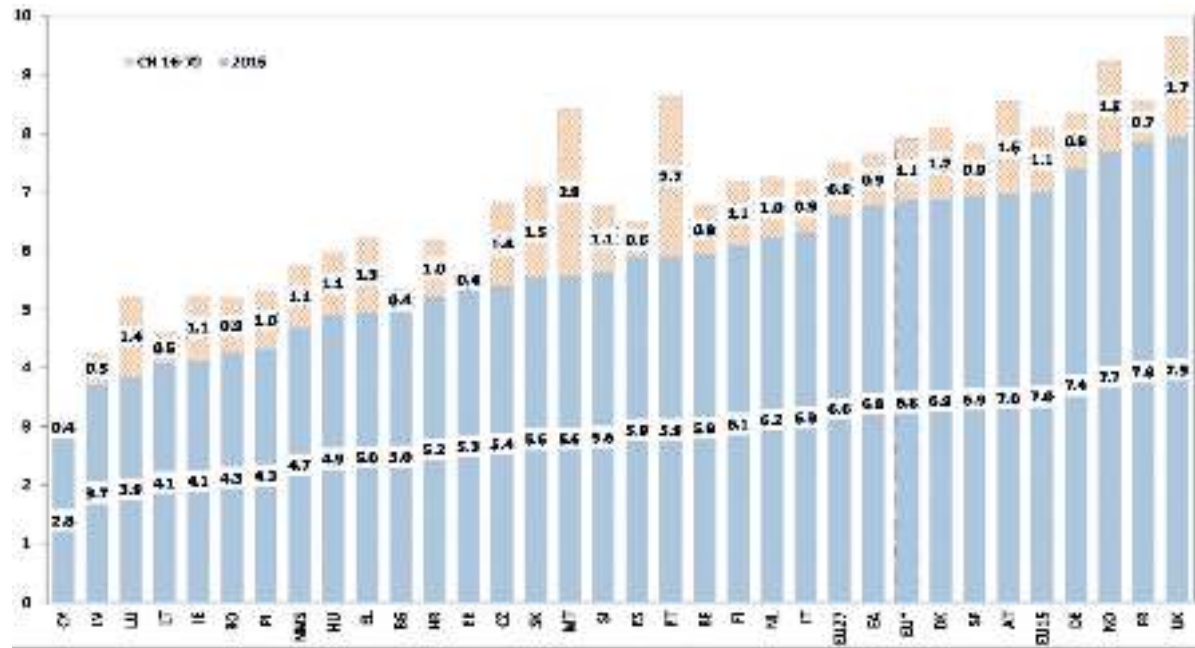
12. Péquignot et al., Inserm-CépidC- BEH N° 30-31/2003.

13. Sources : Eurostat – Indicateurs de mortalité prématurée et évitable – HCSP – Avril 2013.

14. Enquête statistique sur les ressources et conditions de vie (SRCV) 2007 INSEE.



Graphique 9 : « Scénario démographique » – Prévission de la hausse des dépenses publiques en santé due aux changements démographiques sur 2016-2070, en % de PIB



Notes: The EU28, EU15 and NMS averages in all result tables are weighted according to GDP. The level of expenditure in 2016 is the first year of projected expenditure based on latest available data. Health care expenditure exclude long-term nursing care.

Source: Commission services, EPC.

De 2016 à 2070, dans ce scénario démographique, la France connaît une hausse des dépenses publiques de santé de 0,7 point vs 0,9 point dans l'UE. Ceci s'explique par le moindre vieillissement de sa population observé précédemment, qui dans ce scénario de vieillissement en mauvaise santé impacte directement les dépenses de santé. Un scénario plus pessimiste est évalué par l'Union européenne, celui dit « d'espérance de vie élevée ».<sup>(19a)</sup> Il fournit une estimation de l'impact budgétaire de deux années supplémentaires de vie, considérant que ces deux années supplémentaires se réalisent en « mauvaise santé » (suivant l'hypothèse d'expansion de la morbidité). Dans ce scénario, deux années de plus d'espérance de vie entraînent une augmentation de 0,2 point de pourcentage du PIB par rapport à la moyenne de l'UE28 du « scénario démographique » (tableau 2).

■ Un impact positif d'un point de PIB du vieillissement en bonne santé

Le scénario central de l'Union européenne, correspondant à des politiques actives de santé publique, part de l'hypothèse de compression de la morbidité, dit « scénario de vieillissement en bonne santé ».<sup>(19b)</sup> Il suggère que les années de vie gagnées en longévité le sont en bonne santé (tableau 3).

On observe ainsi que l'impact d'un vieillissement en bonne santé sur les dépenses de santé est en moyenne d'un point de PIB par rapport au scénario de gains en mauvaise santé. **Pour la France, les écarts sur la période sont de -0,2 point de PIB** dans le scénario de vieillissement en bonne santé contre une hausse de 0,8 point dans le scénario d'espérance de vie élevée, **soit un gain d'1 point de PIB** dans les dépenses publiques de santé engendré par le vieillissement en bonne santé.

Tableau 2 : Scénario « d'espérance de vie élevée » – Hausse prévisionnelle de dépenses publiques en santé de 2016 à 2070, en % de PIB)

	2016	2070	Change 2016-2070	
			pp.	in %
BE	8.9	7.0	1.9	17%
BG	8.0	8.4	-0.4	-5%
CZ	8.4	7.0	1.4	20%
DK	8.8	8.3	0.5	6%
DE	7.4	8.8	-1.4	-19%
EE	6.3	5.6	0.7	11%
IE	4.1	5.4	-1.3	-30%
EL	5.0	6.4	-1.4	-28%
ES	9.9	9.8	0.1	1%
FR	7.9	8.7	-0.8	-11%
HR	8.3	8.8	-0.5	-6%
IT	8.3	7.4	0.9	11%
CY	3.8	3.2	0.6	16%
LV	3.7	4.3	-0.6	-16%
LT	4.1	4.7	-0.6	-15%
LU	4.9	5.4	-0.5	-10%
HU	4.9	6.1	-1.2	-24%
MT	6.6	6.8	-0.2	-3%
NL	6.3	7.4	-1.1	-18%
AT	7.0	8.8	-1.8	-26%
PL	6.3	8.4	-2.1	-33%
PT	8.8	8.0	0.8	9%
RO	4.3	6.3	-2.0	-47%
SI	6.6	7.0	-0.4	-6%
SK	6.6	7.2	-0.6	-9%
FI	6.1	7.4	-1.3	-21%
SE	6.9	8.0	-1.1	-16%
UK	7.9	10.0	-2.1	-27%
NMS	7.7	8.4	-0.7	-9%
EA	6.8	7.8	-1.0	-15%
EU28	6.8	8.1	-1.3	-19%
EU27	6.6	7.7	-1.1	-16%
EU15	6.6	6.8	0.2	3%

Source: Commission services, EPC.

Tableau 3 : Scénario « de vieillissement en bonne santé » – Hausse prévisionnelle de dépenses publiques en santé de 2016 à 2070, en % de PIB

	2016	2070	Change 2016-2070	
			pp.	in %
BE	8.9	8.8	0.1	1%
BG	8.0	8.3	-0.3	-4%
CZ	8.4	8.8	-0.4	-5%
DK	8.8	8.1	0.7	8%
DE	7.4	8.7	-1.3	-18%
EE	6.3	6.7	-0.4	-6%
IE	4.1	6.2	-2.1	-51%
EL	5.0	6.2	-1.2	-24%
ES	9.9	9.8	0.1	1%
FR	7.9	8.6	-0.7	-9%
HR	8.3	8.2	0.1	1%
IT	8.3	7.2	1.1	14%
CY	3.8	3.2	0.6	16%
LV	3.7	4.3	-0.6	-16%
LT	4.1	4.7	-0.6	-15%
LU	4.9	5.5	-0.6	-12%
HU	4.9	6.0	-1.1	-22%
MT	6.6	6.8	-0.2	-3%
NL	6.3	7.4	-1.1	-18%
AT	7.0	8.8	-1.8	-26%
PL	6.3	8.4	-2.1	-33%
PT	8.8	8.0	0.8	9%
RO	4.3	6.3	-2.0	-47%
SI	6.6	7.0	-0.4	-6%
SK	6.6	7.2	-0.6	-9%
FI	6.1	7.4	-1.3	-21%
SE	6.9	8.0	-1.1	-16%
UK	7.9	10.0	-2.1	-27%
NMS	7.7	8.4	-0.7	-9%
EA	6.8	7.7	-0.9	-13%
EU28	6.8	7.8	-1.0	-15%
EU27	6.6	7.5	-0.9	-14%
EU15	6.6	6.8	0.2	3%

Note: The "healthy ageing scenario" is identical with the "constant health scenario" from previous Ageing reports. Source: Commission services, EPC.

Tableau 4 : Synthèse de l'impact économique de la qualité du vieillissement sur les dépenses publiques de santé en France et UE 28 de 2016 à 2070

			Dépenses publiques de santé en % PIB				
			2016	2070	Écart 2016-2070	PIB 2017 (Mrd€)	Hausse/baisse sur 5 ans (Mrd€)
France	Scénario	Sc 1- Démographique	7,9	8,6	0,7	2 297	16
		Sc 2- Espérance de vie élevée	7,9	8,7	0,8	2 297	18
		Sc 3- Vieillessement en bonne santé	7,9	7,6	-0,3	2 297	-7
		Ecart entre Sc 3 et Sc 1			-1	2 297	-23
UE 28	Scénario	Sc 1- Démographique	6,8	7,9	1,1	15 300	168
		Sc 2- Espérance de vie élevée	6,8	8,1	1,3	15 300	199
		Sc 3- Vieillessement en bonne santé	6,8	7	0,2	15 300	31
		Ecart entre Sc 3 et Sc 1			-0,9	15 300	-138

Source : Services de la Commission - EPC - Calculs de Frédéric Bizard.

Le tableau 4 montre que l'impact du **vieillessement en bonne santé est de l'ordre de 23 milliards d'euros sur la base du PIB 2017**, soit près de 115 milliards d'euros sur 5 ans. À l'échelle de l'Union européenne à 28, les économies générées par le bien vieillir sur les dépenses de santé représentent près de 700 milliards d'euros d'économie sur 5 ans.

Ces économies de dépenses de santé ne prennent pas en compte les externalités colossales qu'une population en meilleure santé génère en matière de développement économique (gains de productivité) et d'économies des autres dépenses sociales. Les externalités sociales en matière de bien-être sont aussi énormes.

19. European Commission: The ageing report 2018.  
a. « Le "scénario d'espérance de vie élevée" est une variante du "scénario démographique". Il tente de mesurer l'impact d'une hypothèse alternative sur les taux de mortalité. Comme dans les tests de sensibilité utilisés pour les projections de pensions, l'espérance de vie à la naissance en 2070 est supérieure de deux ans à l'espérance de vie projetée utilisée dans le "scénario démographique". En comparaison avec le "scénario démographique", d'autres données démographiques et macroéconomiques sont utilisées en tant que structure démographique différente qui influe sur plusieurs variables, notamment le PIB. »  
b. « Le scénario de vieillissement en bonne santé » est basé sur l'hypothèse de compression de la morbidité et capture l'impact potentiel des améliorations de l'état de santé si cela se produisait en parallèle avec les baisses prévues des taux de mortalité. Il suppose que le nombre d'années passées en mauvaise santé reste constant sur toute la période de projection, c'est-à-dire que tous les gains futurs d'espérance de vie sont dépensés en bonne santé. »

PARTIE 2  
IMPACT MÉDICO-ÉCONOMIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES SUR LE VIEILLISSEMENT

Nous prendrons l'exemple de trois groupes de pathologies qui concernent à grande échelle les personnes âgées et pour lesquels des études médico-économiques ont déjà été réalisées sur l'apport des compléments alimentaires.

2.1 BÉNÉFICES MÉDICO-ÉCONOMIQUES DE L'USAGE DE LA LUTÉINE ET LA ZÉAXANTHINE SUR LES PERSONNES ÂGÉES À RISQUE DE DMLA

2.1.1 Le contexte de l'étude

■ **Près de 2 millions de Français souffriront de troubles oculaires sévères en 2040**

Compte tenu du vieillissement historique de sa population vu en partie 1, la France fait face à une forte hausse de nouveaux cas de personnes souffrant de troubles de la vision. Alors qu'en 2017, la France comptait 1,67 million de personnes<sup>(20)</sup> souffrant de troubles sévères de basse vision et de cécité, ce nombre serait de 1,94 million en 2040, soit 270 000 personnes supplémentaires en deux décennies.

Les deux tiers des personnes (soit 1,1 million) souffrant de troubles de l'acuité visuelle ont plus de 60 ans. Parmi ce groupe d'âge, beaucoup de personnes sont diagnostiquées comme souffrant de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).<sup>(21)</sup> Ce nombre sera de 1,4 million en 2040.

Le nombre de personnes aveugles était de 94 300 en 2017, dont 78% ont 60 ans et plus, ce nombre sera de 113 100 en 2040, dont 81% auront plus de 60 ans.

■ **Une efficacité démontrée de la lutéine et de la zéaxanthine sur les troubles visuels**

La lutéine et la zéaxanthine sont **des pigments qui donnent aux aliments leurs couleurs et**

**qui ont des propriétés antioxydantes.** Selon plusieurs études, ces pigments auraient un rôle potentiel dans la prévention et le ralentissement de la progression de certaines maladies oculaires telles que la DMLA et les cataractes.

Ils agissent en neutralisant les radicaux libres qui peuvent nuire à la rétine et filtrent la lumière bleue provenant des rayons UV. Il n'y a pas d'apport nutritionnel de référence pour ces pigments. Il est donc recommandé de consommer quotidiennement des aliments riches en lutéine et zéaxanthine tels que les légumes verts feuillus et de compléter, si besoin, par la prise de compléments alimentaires.

■ **Un coût de 20 milliards d'euros des troubles visuels sévères pour la société**

L'impact économique des troubles visuels est à mesurer à partir des coûts médicaux directs et des coûts non-médicaux indirects en lien avec l'impact de la maladie sur la qualité de vie (et les coûts d'opportunité).

Pour les personnes atteintes de troubles de basse vision, l'impact économique à l'échelle individuelle est estimé à 11 019 € (coûts médicaux, supports techniques, coûts indirects liés à la perte de revenus et à l'intervention d'aidants), dont 26% en coûts directs (2 843 €) et 74% en coûts indirects (8 176 €).

Pour les personnes aveugles, l'impact est estimé à 17 229 € dont 43% en coûts directs (7 431 €) et 57% en coûts indirects (9 798 €). Logiquement, les coûts sont sensiblement plus supportés par la sécurité sociale pour les personnes aveugles (22%) que pour celles souffrant de troubles visuels sévères (8%).

Pour les deux groupes de patients, les coûts économiques supportés par les individus restent très élevés puisqu'ils représentent un montant financier supérieur à 10 000 € pour les patients atteints de troubles sévères de basse vision, et supérieur à 13 000 € pour les personnes aveugles (voir tableau 5).

Tableau 5 : Distribution de l'impact économique des troubles visuels

C, %	2017		2020		2040	
	Personnes aveugles	Troubles sévères basse vision	Personnes aveugles	Troubles sévères basse vision	Personnes aveugles	Troubles sévères basse vision
Coût moyen annuel par personne	17 229	11 019	17 690	11 314	21 092	13 489
Modifications des maisons et institutions, en %	1,6%	0,6%	1,6%	0,6%	1,6%	0,6%
Modifications des maisons et institutions, en €	276	66	283	68	337	81
Coûts médicaux et supports techniques, en %	2,3%	5%	2,3%	5%	2,3%	5%
Coûts médicaux et supports techniques, en €	396	551	407	566	485	674
Excès de séjours hospitaliers, en %	2,7%	1,5%	2,7%	1,5%	2,7%	1,5%
Excès de séjours hospitaliers, en €	465	165	478	170	569	202
Rémunération assistance, en %	36,5%	18,7%	36,5%	18,7%	36,5%	18,7%
Rémunération assistance, en €	6 289	2 061	6 457	2 116	7 699	2 522
Coûts directs totaux en %	43%	26%	43%	26%	43%	26%
Coûts directs totaux en €	7 426	2 843	7 624	2 919	9 091	3 480
Coûts des aidants, en %	39,6%	24,1%	39,6%	24,1%	39,6%	24,1%
Coûts des aidants, en €	6 823	2 656	7 005	2 727	8 352	3 251
Perte de revenus, en %	17,3%	50,1%	17,3%	50,1%	17,3%	50,1%
Perte de revenus, en €	6 823	2 656	7 005	2 727	8 352	3 251
Coûts indirects totaux, en %	57%	74%	57%	74%	57%	74%
Coûts indirects totaux, en €	9 803	8 176	10 066	8 395	12 001	10 009
Part des dépenses publiques dans les coûts, en %	22,4%	8,1%	22,4%	8,1%	22,4%	8,1%
Part des dépenses publiques dans les coûts, en €	3 859	893	3 963	916	4 725	1 093
Part du reste à charge pour les ménages, en %	78%	92%	78%	92%	78%	92%
Part du reste à charge pour les ménages, en €	13 370	10 126	13 727	10 398	16 367	12 396

Source: Köberlain et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis, calculs de Frédéric Bizard.

L'impact économique de la prise en charge des troubles visuels liés à l'âge chez les plus de 60 ans est estimé à 19,4 milliards d'euros en 2017 et devrait atteindre les 29,4 milliards d'euros en 2040, soit une **hausse moyenne de 430 millions d'euros par an**. En moyenne, la part de ces dépenses supportée par les patients est de 91% à 17,7 milliards d'euros et les dépenses publiques sont de 1,8 milliard d'euros.

2.1.2 Méthodologie et résultats de l'étude

L'étude médico-économique a exploré les bénéfices économiques possibles par individu

et pour la société que l'on pouvait attendre d'une consommation quotidienne de lutéine et de zéaxanthine afin d'augmenter les niveaux de concentration de la densité optique du pigment maculaire (DOPM). Une revue de la littérature fait le point sur le lien entre la consommation de lutéine et de zéaxanthine et la DOPM.

L'analyse économique est réalisée à partir de la comparaison de plusieurs scénarios sanitaires (et de coûts associés) et détermine la différence entre les scénarios pour en déduire les potentiels d'économies ou de pertes. Les bénéfices sont

20. Analyse Fros & Sullivan – Market insight – July 2018.  
21. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel chez les plus de 50 ans. La maladie touche près d'une personne sur 5 chez les plus de 80 ans. Associée à des lésions de la zone centrale de la rétine (la macula), elle entraîne une perte progressive de la vision fine, sollicitée par exemple pour la lecture ou la reconnaissance des visages.



considérés comme les dépenses médicales directes évitées en consommation de soins ainsi que la perte évitée par les coûts d’opportunité.

Fin 2017, Frost et Sullivan ont conduit une revue systématique de la littérature à partir de recherches basées sur la logique de Boole dans PubMed et Medline à l’aide de mots-clés concernés. Deux cents études ont été initialement identifiées et une *short list* de 57 études conservées. Parmi ces 57 études, 23 ont été utilisées pour la valorisation de l’impact économique. Cette *short list* a été constituée pour ne conserver que les études cliniques randomisées qui étudiaient la relation directe entre la densité optique du pigment maculaire et l’utilisation de lutéine et de zéaxanthine chez les personnes atteintes de troubles visuels liés à l’âge engendrant des pertes de visions sévères ou la cécité.

■ **Un impact positif de 0,088 sur la DMPO et de plus de 45 000 cas évitables**

Basés sur les résultats de la méta-analyse, l’impact attendu sur la DOPM parmi les utilisateurs quotidiens à des doses suffisantes (typiquement 10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine) a été estimé à une hausse de 0,088 par rapport au groupe de contrôle utilisant un placebo. La relation entre la DOPM et l’acuité visuelle a été largement démontrée par les études.

En 2017, il est estimé que **45 904 cas de patients de 60 ans et plus atteints** de troubles sévères de basse vision et de cécité pouvaient être évités en France par la consommation régulière de lutéine et de zéaxanthine. Ceci correspondrait à une baisse de 4% de la prévalence totale.

**Tableau 6 : Estimation de l’impact de la lutéine et de la zéaxanthine sur la prévalence des troubles sévères de basse vision et de cécité chez les plus de 60 ans**

		2017	2020	2030	2040
Population totale	Millions personnes	66,99	68,06	71,53	74,99
Population > 60 ans	Milliers personnes	16,95	18,04	21,54	25,03
	% Total	25%	27%	30%	33%
Prévalence Totale	Milliers personnes	1658	1683	1803	1935
	% Total	2,5%	2,5%	2,5%	2,6%
Prévalence chez les plus de 60 ans	Milliers personnes	1 152	1 176	1 295	1 428
	% de la population >60ans	6,8%	6,5%	6,0%	5,7%
Nombre de cas évitables chez les plus de 60 ans	Milliers personnes	45,904	46,847	51,594	56,874
	% de la prévalence >60ans	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
	% de la population >60ans	0,27%	0,26%	0,24%	0,23%
Coûts évitables avec 100% d'usage par la cible	Millions €	1 717	1 773	2 037	2 360
Coûts évitables avec 75% d'usage par la cible	Millions €	1 288	1 330	1 528	1 770

Source: Frost & Sullivan analysis, calculs de Frédéric Bizard.

Le tableau 6 montre que le taux de prévalence est stable de 2020 à 2040, à 2,5% de la population totale. Il en est de même du nombre de cas évitables grâce à la supplémentation par les compléments alimentaires si on la considère en pourcentage de la prévalence des plus de 60 ans (stable à 4%).

**2.1.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques de la lutéine et de la zéaxanthine**

Si on considère un usage de l’association lutéine et zéaxanthine par 100% de la cible, l’économie potentielle générée est de 1,7 milliard d’euros en 2017 et de 2,4 milliards d’euros en 2040. Avec un usage par 75% de la cible, on est à 1,3 milliard d’euros en 2017 et 1,7 milliard d’euros en 2040.

Le montant des économies générées par l’association de compléments alimentaires est de **6,5% de la dépense totale liée aux troubles de vision chez les plus de 60 ans en 2017 et passe à 6% en 2040.**

Ces économies représentent plus de 100 millions d’euros pour la sécurité sociale et plus d’un milliard d’euros pour les ménages en 2017. En 2040, on atteint respectivement plus de 150 millions d’euros et 1,6 milliard d’euros.

Le bénéfice net pour les ménages (voir tableau 7) atteint plus de 2 milliards d’euros sur 3 ans de 2017 à 2020 et sera de près d’un milliard d’euros par an en 2040.

**Tableau 7 : Estimation de l’impact économique de la lutéine et de la zéaxanthine sur les dépenses générées par les troubles sévères de basse vision et de cécité chez les plus de 60 ans**

Millions €	2017	2020	2030	2040
Dépenses totales	19 390	20 320	24 440	29 400
Coûts évitables avec 100% d'usage par la cible	1 717	1 773	2 037	2 360
Impact économique en % des dépenses totales	8,9%	8,7%	8,3%	8,0%
Coûts évitables avec 75% d'usage par la cible	1 288	1 330	1 528	1 770
Impact économique en % des dépenses totales	6,6%	6,5%	6,3%	6,0%
Impact pour les dépenses publiques, économies*	116	120	138	159
Impact pour le reste à charge des ménages, économies*	1 172	1 210	1 390	1 611
Coûts d'achat de la lutéine et de la Zéaxanthine	477	512	629	746
Bénéfice net pour les ménages	695	730	847	964

\*dans l’hypothèse d’un taux d’usage à 75%  
Source: Frost & Sullivan analysis, calculs de Frédéric Bizard.

■ **Discussion**

Comme il a été vu en première partie, cette étude confirme le retour élevé sur investissement de la prévention. L’enjeu du vieillissement intensif de la population française est avant tout un enjeu d’investissement sur les personnes en bonne santé pour qu’elles vieillissent en bonne santé.

“ *Un bénéfice économique pour les ménages et pour la collectivité* ”

Par rapport au coût global de près de 20 milliards d’euros estimés pour les troubles sévères et la cécité des plus de 60 ans, dont environ 90% sont à la charge des ménages, on peut estimer que la prise de compléments alimentaires est une solution à haute valeur ajoutée sur le plan économique et de bien-être.

L’association lutéine et zéaxanthine joue un rôle efficace de prévention des troubles oculaires liés au vieillissement qui participe activement à la neutralisation de l’effet du vieillissement sur les dépenses de santé dans ce secteur.

“ *Des efforts à porter sur l’identification des personnes à risque* ”

Les économies générées pour la sécurité sociale, de l’ordre de 100 millions d’euros, sont à mettre en regard des dépenses nécessaires pour sélectionner les quelque 5,3 millions de personnes de plus de 60 ans à risque, par un système efficace de dépistage.

L’utilisation de l’intelligence artificielle devrait aider à identifier et sélectionner les personnes à risque de troubles visuels sévères type DMLA. Grâce à une modélisation statistique à l’aide d’un algorithme intégrant plusieurs facteurs de risques, il sera probablement possible dans les prochaines années d’identifier les personnes à haut risque de développer une DMLA ou d’autres pathologies.

Dans cette attente, les personnes de plus de 55 ans ayant des antécédents familiaux et/ou présentant un début de symptomatologie peuvent être considérées comme des candidats prioritaires à la supplémentation alimentaire. Comme pour l’ensemble des cas, toute personne ayant, pour des raisons de goût ou autres, une alimentation déficiente en certains nutriments essentiels fait aussi partie de la cible.

Les bénéfices estimés pour les ménages ont potentiellement un impact positif sur la croissance économique du fait des plus de 45 000 cas évités de troubles de la vision qui resteront des agents économiques actifs dans la croissance.

2.2 BÉNÉFICES MÉDICO-ÉCONOMIQUES DE L'USAGE D'UNE SUPPLÉMENTATION DE GLUCOSAMINE ET DE LA CHONDROÏTINE SUR LES PERSONNES À RISQUE D'ARTHROSE

2.2.1 Le contexte de l'étude

■ Une forte hausse de la prévalence de l'ostéo-arthrose (OA) dans les 20 ans à venir

En lien notamment avec le vieillissement de la population, la prévalence de l'OA devrait passer de 8,6% de la population (soit 5,77 millions de patients) à 9,7% en 2040 (soit 7,24 millions de patients). Il est estimé que 70% de la prévalence des cas d'OA sont des personnes de plus de

60 ans. Rappelons que cette part de la population va évoluer de 25% en 2017 à 33% en 2040.

Parmi la cohorte de patients atteints d'OA, beaucoup font face à un risque d'opérations de remplacement de la hanche et du genou qui sont coûteuses. Le coût moyen d'une hospitalisation pour une opération de la hanche est estimé à 10 876 € en France. Le nombre d'hospitalisations liées à l'OA devrait évoluer de 197 000 à 244 000 sur la période 2017 à 2040 (tableau 8).

■ Une hausse de 78% en 20 ans des coûts de l'OA pour atteindre 21 milliards d'euros

Le coût par personne de l'OA est estimé à 2083 €<sup>(22)</sup> par patient, comprenant 50% de coûts directs<sup>(23)</sup> et 50% de coûts indirects. Le coût total pour l'OA en 2017 est ainsi évalué à 12 milliards d'euros. En prenant en compte la hausse du nombre de cas et la hausse des coûts de prise en charge de l'OA au fil du temps, les coûts de l'OA vont augmenter de près de 400 millions d'euros par an pour atteindre plus de 21 milliards en 2040.

Tableau 8 : Évaluation des coûts totaux de la population liés à l'ostéo-arthrose en France

		2017	2020	2030	2040
Population française	Millions personnes	66,99	68,06	71,53	74,99
Prévalence de OA	Millions personnes	5,77	5,94	6,58	7,24
	en % pop totale	8,6%	8,7%	9,2%	9,7%
Coûts de l'OA/personne	en € par patient	2 083	2 175	2 521	2 926
Coûts totaux de l'OA	Milliards €	12,01	12,92	16,59	21,18

Source: Frost & Sullivan analysis, calculs de Frédéric Bizard.

22. Le coût moyen de gestion de l'OA est de 1 677 € par patient, auquel il faut ajouter une prime de risque (certainty equivalence) liée au risque d'hospitalisation pour opération de hanche ou de genou.  
23. Dont 10% de coûts de consultations médicales et paramédicales et 40% de coûts de médicaments.

■ Des bénéfices démontrés de la glucosamine et de la chondroïtine

La chondroïtine et la glucosamine sont les composants les plus connus pour garantir la bonne santé des articulations. Ils sont présents dans la majorité des suppléments alimentaires dédiés à ce secteur.

De nombreuses études ont démontré que la chondroïtine est vraiment susceptible d'améliorer les symptômes cliniques de l'arthrose. Pour sa part, le sulfate de glucosamine est un sucre aminé qui sert à la synthèse de plusieurs macromolécules présentes dans différents tissus, dont le cartilage.

“ L'association chondroïtine-glucosamine

La chondroïtine sulfate est un glycosaminoglycane présent dans les tissus conjonctifs et cartilagineux. Elle est synthétisée par l'organisme à partir de glucosamine, elle-même synthétisée à partir de fructose-6-phosphate et de glutamine. Ces composés assurent entre autres la structure et l'élasticité des cartilages, des tendons et de la peau.<sup>(24)</sup> L'association glucosamine-chondroïtine est pertinente puisque les mécanismes d'action de ces deux molécules sont différents et complémentaires.

2.2.2 Méthodologie et résultats de l'étude

En 2018, Frost et Sullivan ont conduit une revue systématique de la littérature à partir de recherches basées sur la logique de Boole dans PubMed et Medline à partir de mots-clés concernés. 78 études ont été initialement identifiées et une *short list* de 37 études conservées. Cette *short list* a été constituée pour ne conserver que les études cliniques randomisées menées sur l'homme adulte qui étudiaient spécifiquement le lien entre la prise de glucosamine et/ou de chondroïtine et un marqueur de la santé articulaire tel que l'espace articulaire, la douleur ou la mobilité.

Ces 37 études représentent presque 40 ans de recherche scientifique testant la relation entre une prise plus intensive de glucosamine et de chondroïtine et la santé articulaire. Parmi ces études, les essais durent entre 3 mois et 2 ans. La dose typique était de 1500 mg de glucosamine et 800 à 1200 mg de chondroïtine.

■ Un calcul de l'odds ratio pour mesurer la taille de la cible d'utilisateurs

Alors que la taille cumulée des échantillons des 37 études représente 10 588 patients, l'odds ratio obtenu est de 3,50 pour un effet sur la taille de 0,647. Ainsi, le nombre de personnes qui devrait prendre l'association glucosamine et chondroïtine pour bénéficier d'un effet positif significatif est de 1,23 million, dont seulement 148 000 de moins de 60 ans et 430 000 de plus de 80 ans. Ce chiffre monte à 1,61 million en 2040.

2.2.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques de l'association chondroïtine-glucosamine

En considérant l'ensemble des bénéfices potentiels, si tous les adultes à risque utilisent l'association de glucosamine et de chondroïtine au bon dosage, les coûts évitables dans la prise en charge de l'arthrose se chiffrent à 2,5 milliards d'euros, soit 21% des coûts totaux en 2017. Ce pourcentage reste quasiment constant sur les deux prochaines décennies, avec un niveau de coûts évitables en 2040 de 4,7 milliards d'euros en 2040 (tableau 9).

Avec un coût de 42 centimes par jour (153 € par an), le coût total d'achat des deux compléments alimentaires s'élève à 885 millions d'euros en 2017, laissant un bénéfice net total de **1,6 milliard d'euros. Ce bénéfice net total est doublé d'ici à 2040 à 3,2 milliards d'euros.**

D'après la distribution des coûts de l'arthrose à l'échelle individuelle, la part des économies liée à la sécurité sociale représente environ 24%, soit près de 400 millions d'euros en 2017 et plus de 760 millions d'euros en 2040.

On voit que le bénéfice économique est très significatif à la fois pour les individus, pour la sécurité sociale et pour la collectivité.

À court terme, ce bénéfice est principalement lié à la réduction de consommation de médicaments type anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques, ainsi qu'à la baisse du nombre de consultations médicales. Sur le long terme, l'impact économique est probablement tiré aussi de la baisse du nombre des séjours à l'hôpital liés à la consommation de ces médicaments.

24. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2019, avis relatif « aux risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate ».



Tableau 9 : Estimation du bénéfice économique de l'association glucosamine et chondroïtine sur la prise en charge de l'arthrose

		2017	2020	2030	2040
Population cible	Millions personnes	5,8	5,9	6,6	7,2
Cibles d'utilisateurs nécessaires	Millions personnes	1,23	1,27	1,44	1,61
Coûts évitables totaux	Millions €	2 531	2 718	3 635	4 710
Coûts totaux de l'OA	Milliards €	12,01	12,92	16,59	21,18
Coûts évitables totaux	En % des coûts totaux	21%	21%	22%	22%
Coûts d'achat de la glucosamine et de la chondroïtine par personne	€	153	158	183	213
Dépense totale d'utilisation de la glucosamine et de la chondroïtine	Millions €	885	939	1 207	1 541
Bénéfice net total	Millions €	1 647	1 779	2 428	3 169
Ratio bénéfices/coûts		2,9	2,9	3,0	3,1
Bénéfice net par utilisateur	€	286	299	369	438

Source: Frost & Sullivan, Frédéric Bizard.

■ Discussion

L'arthrose est une maladie invalidante qui va toucher près de 10% de la population dans les vingt années qui viennent. Dotée d'une physiopathologie mal connue, l'arthrose, ou plutôt les arthroses, n'ont pas de traitements extrêmement actifs et efficaces pour les soigner. La stratégie thérapeutique est essentiellement symptomatique et doit être adaptée à chaque cas. En l'absence de traitement efficace, les coûts indirects représentent près de 50% des coûts totaux, pour un montant de 840 € par patient soit près de 5 milliards d'euros au total en 2017. Dans ces coûts indirects figurent les coûts liés à la perte de productivité induite par l'arthrose, les indemnités journalières, l'impact de la baisse de qualité de vie sur l'activité des personnes. Le risque d'hospitalisation engendrée par l'arthrose est valorisé à 406 € par personne, ce qui amène les coûts hospitaliers potentiels de l'arthrose à 2,3 milliards d'euros en 2017 et à 4,3 milliards d'euros en 2040. Si on y ajoute

les coûts de médicaments et de consultations supportés par la sécurité sociale, qui sont estimés à 503 € par patients soit 2,9 milliards d'euros en 2017 et à plus de 5 milliards d'euros en 2040, on arrive à un coût total de l'arthrose pour la sécurité sociale de l'ordre de 5,2 milliards d'euros en 2017 et 9,3 milliards d'euros en 2040. Cela représente près de **3,4% des dépenses de l'Assurance maladie pour la consommation de soins et biens médicaux en 2017.**<sup>(25)</sup>

La stratégie thérapeutique visant à recommander l'utilisation de l'association de glucosamine et de chondroïtine, ou des compléments alimentaires en général, s'inscrit clairement dans une démarche préventive et devrait donc être concentrée sur des individus sains ou en début de développement des troubles. L'hypothèse utilisée dans l'étude d'une couverture de 100% des personnes atteintes d'arthrose est donc peu réaliste de ce fait, mais peut être considérée comme une base de calcul. Cette population de patients atteints d'arthrose a

25. CSBM en 2017= 199 milliards d'euros dont 77,8% financé par l'Assurance maladie. Source : DREES, 2018.

été saine à un moment donné et permet donc d'estimer la cible des personnes à traiter en prévention par des compléments alimentaires. Même en intégrant le coût d'achat des compléments alimentaires, leur consommation est largement rentable pour les assurés sur un plan économique (ratio bénéfice/coût de 3).

2.3 BÉNÉFICES MÉDICO-ÉCONOMIQUES DE L'USAGE DES OMÉGA-3 SUR LES PERSONNES À RISQUE DE DÉFICIENCE COGNITIVE

2.3.1 Le contexte de l'étude

Une des conséquences majeures du vieillissement de la population est la hausse sensible de la prévalence des personnes en perte d'autonomie liée à des troubles cognitifs. Le déclin cognitif est un processus normal du vieillissement, mais certaines déficiences cognitives conduisent à des formes de démence comme c'est le cas pour la maladie d'Alzheimer.

En 2017, la France comptait 850 000 cas d'Alzheimer et de démences associées ainsi que 271 000 cas de personnes souffrant de déficience cognitive légère, soit une prévalence totale de 1,12 million de personnes. Cette prévalence sera de 1,65 million de personnes en 2040, soit une hausse de la prévalence d'un demi-million en deux décennies.

■ Un poids économique de plus de 30 milliards d'euros lié à la perte d'autonomie

L'évaluation des coûts liés à la perte d'autonomie implique de considérer les coûts directs et indirects liés aux soins à domicile ou en institution et à l'accompagnement des aidants. On arrive à un coût total de la maladie d'Alzheimer et des démences associées de 32,3 milliards d'euros, soit 38 000 € par patient (tableau 10).

Tableau 10 : Évaluation de la prévalence et des coûts liés à la perte d'autonomie, France, 2017-2040

		2017	2020	2030	2040
Population totale	Millions personnes	66,99	68,06	71,53	74,99
Population > 60 ans	Milliers personnes	16,95	18,04	21,54	25,03
	% Total	25%	27%	30%	33%
Prévalence de la déficience cognitive	Milliers personnes	1 121	1 192	1 424	1 655
	% 60 ans&+	6,6%	6,6%	6,6%	6,6%
Prévalence Alzheimer & démences associées	Milliers personnes	850	904	1 080	1 255
	% 60 ans&+	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Coûts totaux par patient	en €	38 000	38 881	39 480	40 089
Coûts totaux Démences	en Milliers €	32 300 000	35 148 424	42 638 400	50 311 695

Source: Frost & Sullivan, calculs de Frédéric Bizard.

En considérant une hausse de 38% par an des coûts par patient, les coûts totaux liés à la perte d'autonomie s'élèveront à 50 milliards d'euros en 2040, avec une prévalence d'Alzheimer qui restera à 5% de la population des plus de 60 ans.

■ **Oméga-3 : des bénéfices sur le déclin cognitif liés à la concentration très élevée du cerveau en acides gras essentiels**

Les oméga-3 sont des acides gras dits essentiels pour l’homme. L’organisme n’est pas capable de les synthétiser en quantité suffisante. Ils doivent donc être apportés par l’alimentation ou par le biais de compléments alimentaires oméga-3. Le DHA est un acide gras poly-insaturé à longue chaîne naturellement présent dans le cerveau.

« La démence du sujet âgé résulte d’une interaction entre des facteurs non modifiables – comme la prédisposition génétique (notamment l’allèle epsilon 4 du gène de l’apolipoprotéine E, ApoE4) – et des facteurs environnementaux éventuellement modifiables parmi lesquels la nutrition pourrait jouer un rôle majeur. En effet, un excès d’apport énergétique peut contribuer à l’obésité, au syndrome métabolique et au diabète, facteurs de risques vasculaires mais aussi de maladie d’Alzheimer. »<sup>(26)</sup>

« Par ailleurs l’alimentation apporte des nutriments comme les acides gras poly-insaturés oméga-3 à longue chaîne – acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) – qui pourraient contribuer à protéger le cerveau contre les lésions neurodégénératives et vasculaires, et les phénomènes d’inflammation et de stress oxydant qui les accompagnent. »<sup>(27)</sup>

« En accord avec les données des études sur des modèles cellulaires ou animaux, de nombreuses études épidémiologiques d’observation ont montré une association inverse entre la consommation de poisson, ou le statut sanguin en EPA et DHA, et le déclin cognitif ou le risque de développer une démence.<sup>(28)</sup> Une concentration plasmatique élevée en EPA a même été associée à une moindre atrophie de la matière grise dans le lobe temporal médian, région atteinte de façon spécifique et précoce dans la maladie d’Alzheimer. »<sup>(29)</sup>

**2.3.2 Méthodologie et résultats de l’étude**

En mars 2018, Frost et Sullivan ont conduit une revue systématique de la littérature à partir de recherches basées sur la logique de Boole dans PubMed et Medline à partir de mots-clés concernés. Cent vingt-cinq études ont été initialement identifiées. Cependant l’hétérogénéité des études rendait la comparaison des études difficile. Frost et Sullivan ont donc réalisé un travail d’identification des études représentatives menées sur l’homme qui testaient spécifiquement le lien entre la supplémentation en oméga-3 et les performances ou les troubles cognitifs.

Ces 14 études illustrent la diversité de la littérature scientifique concernant les possibles bénéfices d’une supplémentation en oméga-3 sur le déclin cognitif. D’après ces études, la réduction absolue du risque de la prévalence des troubles cognitifs est de 3%.

Ainsi, **le nombre de cas évitables en 2017 est estimé à 13 110**, *i.e.* à près de 40 000 en trois ans. En 2040, le nombre de cas évitables par an serait supérieur 15 000.

**2.3.3 Analyse et discussion des bénéfices économiques des oméga-3**

Dans une hypothèse d’usage chez 100% des personnes de 60 ans et plus, une dose quotidienne suffisante<sup>(30)</sup> d’oméga-3 génère des économies de l’ordre de 500 millions d’euros en 2017 et près de 4,5 milliards d’euros en cumulé d’ici à 2025. Le montant des économies est de l’ordre de 600 millions d’euros par an en 2040.

En considérant 75% de taux d’usage des oméga-3, on arrive à des bénéfices économiques annuels de 370 millions d’euros en 2017 et 450 millions d’euros en 2040 (tableau 11).

■ **Discussion**

Face aux coûts très importants générés par la perte d’autonomie pour la société, la consommation régulière à des doses suffisantes d’oméga-3 apparaît très efficiente. Le levier le plus fort sur les dépenses de santé réside dans la réduction de la prévalence rendue possible par la consommation quotidienne d’oméga-3.

Avec un nombre de cas évités de troubles cognitifs passant de 13 000 à 15 000 par an entre 2017 et 2040, le potentiel d’économies cumulées sur cette période est de l’ordre de 12 milliards d’euros.

« Un des enjeux essentiels dans cette approche préventive est l’identification de la cible de seniors à haut risque de démence. Certaines études d’observation mais aussi d’intervention<sup>(31)</sup> montrent des interactions avec l’ApoE4 : les sujets ne possédant pas cet allèle semblent mieux répondre à l’ingestion d’EPA ou DHA. »<sup>(32)</sup>

« Les mécanismes sous-jacents sont encore mal connus. Les porteurs de l’ApoE4 pourraient avoir

une altération du transport des acides gras ou du cholestérol, du métabolisme des oméga-3, du glucose ou des cétones, ou d’autres modifications comme une exacerbation de l’inflammation cérébrale qui les rendraient plus résistants à l’action des oméga-3, à niveau de fonctionnement cognitif égal par ailleurs. »<sup>(33)</sup>

Malgré toutes ces incertitudes, l’étude économique démontre que le potentiel de réduction des coûts induit par une consommation quotidienne d’Omega 3 justifie amplement de favoriser la supplémentation auprès de personnes âgées, tout en continuant la recherche pour mieux comprendre leurs mécanismes d’actions.

**Tableau 11 : Impact économique de l’utilisation d’oméga-3 sur les troubles cognitifs, France, 2017-2040**

		2017	2020	2030	2040
<b>Prévalence de la déficience cognitive</b>	<b>Milliers personnes</b>	1 121	1 192	1 424	1 655
	<b>% Total</b>	6,6%	6,6%	6,6%	6,6%
<b>Prévalence Alzheimer &amp; démences associées</b>	<b>Milliers personnes</b>	850	904	1 080	1 255
	<b>% Total</b>	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
<b>Coûts totaux par patient</b>	<b>en €</b>	38 000	38 881	39 480	40 089
<b>Nombre de cas évitable avec traitement</b>	<b>N patients</b>	13 110	13 948	14 502	15 056
<b>Coûts évitables totaux avec 100% d’usage</b>	<b>Millions €</b>	498	542	573	604
<b>Coûts évitables totaux avec 75% d’usage</b>	<b>Millions €</b>	374	407	429	453

Source: Frost & Sullivan, Frédéric Bizard.

26. Profenno et al., 2010.

27. Barberger-Gateau et al., 2012.

28. Barberger-Gateau, 2007 ; Cunnane et al., 2009.

29. Samieri et al., 2012.

30. Hypothèse de 1,2 mg par jour de EPA et de DHA.

31. Quinn et al., 2010.

32. Barberger-Gateau et al., 2011.

33. Plourde et al., 2009.



## PARTIE 3

# LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : COMPOSANTE ESSENTIELLE D'UNE POLITIQUE DE SANTÉ EFFICIENTE FACE AU VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION

### 3.1 POUR UNE NOUVELLE STRATÉGIE NATIONALE DE SANTÉ : DU SOIN À LA SANTÉ

Notre système de santé n'a pas été structurellement adapté pour répondre aux nouveaux enjeux de ce début du XXI<sup>e</sup> siècle. **Une triple transition démographique, épidémiologique et technologique** est en cours et change radicalement l'environnement.

Notre système hospitalo et curativo-centré est inadapté à la gestion d'un risque santé dominé par les pathologies chroniques et des technologies qui favorisent de plus en plus une prise en charge en ambulatoire. La vague d'innovations<sup>(34)</sup> en santé sans précédent va produire des effets majeurs sur le plan stratégique et opérationnel, collectif et individuel.

**La forte dominance des maladies chroniques** dans le monde sanitaire actuel des pays développés a transformé le risque en santé, avec l'émergence d'un risque de longue durée. Dans l'ère des pathologies aiguës du XX<sup>e</sup> siècle, le risque était de courte durée et l'intervention médicale était adaptée à cette durée d'où la réflexion à partir d'interventions médicales ponctuelles, souvent hospitalières, impliquant peu le patient (passif) et un raisonnement économique essentiellement à l'acte (souvent isolé et délivré par un seul professionnel).

#### ■ D'un risque court vers un risque long en santé

Dans un modèle dominé par un risque long, l'approche doit être radicalement différente. La prise en charge **est longitudinale, comprend une part conséquente d'accompagnement et de conseil, implique fortement le patient (actif) et intègre un suivi interprofessionnel.**

C'est l'avènement **d'une médecine de parcours** dont le succès permettra à la fois d'optimiser le bien-être du patient, de minimiser ses pertes de chance et de maîtriser les coûts.

La nouvelle politique de santé est aussi rendue nécessaire par les révolutions technologiques qui transforment tous les secteurs économiques dont la santé. Les mécanismes de l'économie de l'innovation sont à insérer dans le raisonnement économique sur la santé. D'une régulation basée sur le volume, il faut passer à une **régulation par la qualité, la valeur** qui est issue largement des innovations et de la qualité des professionnels de santé.

**Prioriser l'innovation** est central dans la politique de santé. Le retard de la numérisation de notre système de santé montre que ce n'est pas le cas aujourd'hui. Prioriser l'innovation dans la politique de santé revient aussi à favoriser la concurrence entre les acteurs, à permettre une juste valorisation des produits innovants et des actes, à accélérer la destruction créatrice, à faciliter l'information en santé pour tous les usagers... Or, l'évolution du système de santé français depuis vingt ans va à l'encontre de cette logique.

#### ■ Des dépenses plus élevées en France pour des résultats comparables aux autres pays

Ainsi, nos dépenses de santé, **plus élevées en moyenne que dans les autres pays développés, ne produisent pas de résultats sanitaires supérieurs à la moyenne des pays de l'OCDE.**<sup>(35)</sup> Nous pâtissons d'une mauvaise allocation des ressources et d'un manque d'efficacité dans

plusieurs secteurs. Cela se manifeste par un excès de dépenses hospitalières et administratives, ainsi que par une croissance non maîtrisée des dépenses liées aux affections de longue durée.

Ainsi, l'adaptation de notre système de santé aux nouveaux enjeux doit permettre **une meilleure maîtrise des dépenses** de santé grâce à une approche basée sur l'efficacité et non sur la régulation comptable.

#### ■ Construire un système de santé intégrant la gestion du risque tout au long de la vie

Alors que la France a réussi à construire un système de soins qui a fait référence à la fin du XX<sup>e</sup> siècle dans le monde, nous n'avons pas construit **un véritable système de santé, basé sur une approche holistique de la santé et sur une gestion du risque santé tout au long de la vie des individus.** Les deux dernières décennies ont été perdues à rafistoler un système dont les grandes composantes ont été pensées dans un monde révolu (le milieu du XX<sup>e</sup> siècle).

L'ambition est de construire le meilleur système de santé dans le nouveau monde. Pour cela, il faut mettre en place une nouvelle stratégie de santé, répondant aux nouveaux enjeux. En 1945, l'objectif premier était l'accès aux soins pour tous, et cet objectif a été globalement atteint à la fin du XX<sup>e</sup> siècle.

Aujourd'hui, l'objectif prioritaire de tout pays développé doit être **« un accès à la santé pour tous », en s'appuyant sur deux axes : « le maintien en bonne santé de la population » et « les meilleurs soins aux meilleurs coûts pour tous ».** Cette nouvelle frontière implique de réaliser une réforme systémique, en repensant l'organisation de l'offre de santé, le système de financement, les modes de paiement des offreurs de soins, la gouvernance et en mettant en place une véritable politique de maintien en bonne santé.

**Dans cette politique de maintien en bonne santé, le rôle des compléments alimentaires devient stratégique.**

### 3.2 CETTE NOUVELLE STRATÉGIE DONNE À LA VALEUR PRÉVENTIVE DU COMPLÉMENT ALIMENTAIRE UNE PLACE STRATÉGIQUE DANS LE NOUVEAU SYSTÈME DE SANTÉ

Dans un système de santé qui repose sur deux jambes (le maintien en bonne santé et les meilleurs soins aux meilleurs coûts) et non plus sur une seule (l'accès aux soins) **la valeur préventive reconnue et incontestable des compléments alimentaires prend une place centrale dans la stratégie de santé.**

L'évolution incontournable de la stratégie nationale de santé, qui place au même niveau de priorité l'optimisation du capital santé des bien-portants et **la prise en charge des malades, démarginalise la place des compléments alimentaires. D'une position marginale, ces produits évoluent vers une position centrale.**

#### ■ Comme pour la transition écologique, la transition démographique comporte un changement urgent de modèle

Dans la partie 1, nous avons vu que la transition démographique était concentrée sur la période de 2010 à 2040, date à laquelle l'essentiel du vieillissement de la population sera réalisé avec un tiers de la population qui aura plus de 60 ans. Le changement de modèle que l'on peut résumer « du soin à la santé » doit donc être mis en place **le plus tôt possible pour faire face à ce nouvel environnement.**

C'est d'autant plus urgent qu'une autre transition, la transition technologique, dite « hyper révolution », va irriguer le monde de la santé en matière de numérique, d'intelligence artificielle, d'immunothérapie, de séquençage génétique... L'accès à ces innovations souvent disruptives exigera une allocation optimale des ressources dont l'investissement en capital humain pour le maintien en bonne santé fait partie. C'est une condition indispensable pour que chaque citoyen ait accès dans des conditions égalitaires aux meilleurs traitements.

34. Les NBIC : nanotechnologies, biotechnologies, internet, sciences cognitives.

35. Voir Partie 1-1.2 : la France a dépensé en 2015 pour la santé l'équivalent de 11% de son PIB contre 10,1% en moyenne dans l'UE 28.

La transition démographique est une cause essentielle de cette évolution ou tout du moins la rend absolument indispensable. Le maintien en bonne santé le plus longtemps possible de la population est un objectif stratégique pour **repousser l'entrée dans la maladie le plus tardivement possible**.

Les trois études économiques proposées en partie 2 ont démontré en quoi une supplémentation alimentaire pouvait éviter l'entrée dans la maladie (troubles visuels, arthrose et déclin cognitif) à des milliers d'individus chaque année. C'est donc bien une nouvelle politique de santé, faisant de la santé publique le nouveau pivot du système, qu'il faut mettre en place et dans laquelle s'inscrit la promotion et un usage élargi des compléments alimentaires.

■ **Une dimension préventive et non thérapeutique des compléments alimentaires**

Cette nouvelle dimension donnée aux compléments alimentaires dans le système de santé revient à privilégier la dimension préventive des produits par rapport aux vertus thérapeutiques de certains produits. Elle est cependant en phase avec la définition officielle et la réglementation européenne.

Le statut des compléments alimentaires a été défini **par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée en France par le décret du 20 mars 2006** :

« On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ».

■ **L'ambiguïté des pouvoirs publics sur la pertinence de la supplémentation alimentaire**

Si les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments, les informations officielles

diffusées par l'État sur l'alimentation et les compléments alimentaires peuvent comporter une certaine ambiguïté. Le Programme national nutrition santé (PNNS) est un programme de santé publique initié et mis en place en 2001 par le ministère de la Santé et destiné à influencer favorablement les comportements des Français en santé.

Le PNNS et le ministère de la Santé rappellent qu'« un régime alimentaire adapté et varié [...] apporte à un être humain tous les nutriments nécessaires à son bon développement et à son maintien en bon état de santé ». Le Ministère considère que les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal ».<sup>(36)</sup>

À la lecture de ces deux phrases, on pourrait en déduire que les compléments alimentaires ne sont pas vraiment utiles. Affirmer que l'alimentation normale suffit à apporter tous les nutriments essentiels laisse penser que tout complément de cette alimentation est futile.

■ **Des bénéfices démontrés et un usage qui nécessite un accompagnement en conseils**

Les effets physiologiques des compléments alimentaires, démontrés par une abondante littérature scientifique, ont un impact en prévention primaire<sup>(37)</sup> mais aussi en prévention secondaire.<sup>(38)</sup> Pour cette dernière, l'exemple de l'action efficace des compléments alimentaires pour certains troubles du sommeil est révélateur de la valeur ajoutée des produits sur un certain nombre de symptômes des maladies.

Même dans le cas des effets physiologiques ayant un impact sur certaines pathologies, il est stratégiquement préférable de concentrer la promotion **des compléments alimentaires sur un positionnement de prévention (primaire et secondaire) et de qualité de vie à moindres coûts**.

La polémique récente lancée par l'Académie de pharmacie sur les usages de certaines plantes

(contenant des hétérosides hydroxyanthracéniques) sous forme de compléments alimentaires, alors qu'elles ne feraient pas partie de l'alimentation et auraient un effet pharmacologique modéré, est typique de la sensibilité du sujet. Même dans ce cas de plantes, on observe pourtant en réalité très peu d'effets indésirables dans la réalité.

Rappelons que l'ANSES a relevé 77 cas d'effets indésirables en 2017, probablement liés à la consommation de compléments alimentaires, pour 150 millions de boîtes vendues en France. Cela correspond à un effet indésirable pour 2 millions de boîtes vendues.

Il est donc possible d'affirmer, qu'en effet le complément alimentaire n'est pas un médicament, mais il a des effets nutritionnels et physiologiques à forte valeur ajoutée dans la prévention et la qualité de vie de beaucoup de patients. Il peut souvent précéder la nécessité de prendre un médicament, il est moins coûteux qu'un médicament, son profil de risque est nettement plus favorable que celui d'un médicament et il participe à la maîtrise des dépenses globales de santé du pays.

■ **L'approche trop binaire des pouvoirs publics**

La recommandation du PNNS est typique de l'état d'esprit et de la culture des pouvoirs publics qu'il faut faire évoluer. Elle sous-entend que toute intervention nutritionnelle faite par un autre moyen que les aliments courants **est du domaine médical, ce qui est une contre-vérité**. Le tropisme des pouvoirs publics français sur le soin conduit à minimiser le rôle des compléments alimentaires dans la prise en charge de la santé.

C'est comme s'il existait deux mondes exclusifs, l'alimentation naturelle et les médicaments. Toute supplémentation ne pourrait être que médicamenteuse. Il est pourtant indéniable qu'une supplémentation alimentaire est souvent recommandée à des personnes bien portantes mais qui présentent des déficiences dans certaines substances biologiques comme les vitamines.

Il est tout aussi indéniable que certaines conditions, comme le stress et les troubles du sommeil, peuvent se traiter d'abord avec des compléments alimentaires avant d'initier un traitement médicamenteux. Il y va de l'intérêt général : **améliorer la santé des Français tout en maîtrisant l'évolution des dépenses de santé**.

L'encadrement de l'usage des compléments alimentaires par les professionnels de santé est à encourager chez tous les consommateurs en général et en particulier lorsqu'il s'agit de patients.

■ **L'exemple du Japon**

Le Japon est un pays qui détient le record mondial d'espérance de vie à la naissance (83,9 ans en 2015 vs 82,4 ans en France et 80,6 ans en moyenne dans l'OCDE) et un faible taux de natalité (1,44 enfant par femme) conduisant à un vieillissement de la population record. La part des plus de 65 ans au Japon est de 27% contre 18% en France et 17% en moyenne dans l'OCDE en 2015. Celle des plus de 80 ans est de 8% contre 4% en moyenne dans l'OCDE.

Malgré un contexte démographique plutôt défavorable, le Japon délivre des prestations de santé de haute qualité, accessibles à toute la population et avec des dépenses de santé comparables à la France (10,9% du PIB contre 11% pour la France). Les Japonais ont une véritable culture de prévention, notamment en termes de « nourriture préventive ». Ce fort développement de la prévention aide à maîtriser la pression inflationniste des dépenses de santé liée au vieillissement de la population.

Ce concept de nourriture préventive est ancré dans les normes sociales et les représentations culturelles de la population. Les Japonais font un lien entre la qualité de la nourriture consommée et la prévention de certaines maladies. La consommation de compléments alimentaires s'intègre dans cette représentation culturelle et cette pensée orientale de prévention.

Outre la culture, la réglementation des marchés joue aussi un rôle important dans le niveau de

36. « Les dispositifs informationnels sur les compléments alimentaires : une affaire de santé publique », Sylvie Bardou-Boisnier et Kevin Caillaud, 27/2015.  
37. La prévention primaire comprend tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, donc à réduire le risque d'apparition de cas nouveaux.  
38. La prévention secondaire comprend « tous les actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population, donc à réduire la durée d'évolution de la maladie ».



consommation. Le Japon et les États-Unis sont les plus gros consommateurs de compléments alimentaires aussi parce que leur législation est beaucoup plus souple qu'en Europe.

Les médecines traditionnelles asiatiques font souvent appel aux suppléments nutritionnels contenant des constituants végétaux.

### 3.3 LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES SONT AU CŒUR DU RENFORCEMENT DE L'AUTONOMIE DES CITOYENS EN SANTÉ

Que l'on parle de prévention ou de pathologies chroniques, le nouveau paradigme en santé implique un renforcement de la place de l'individu dans la gestion du risque santé. Parce que la prévention concerne l'intimité de chacun, sa façon de vivre, ses comportements individuels, seul l'individu peut piloter efficacement sa propre prévention.

En matière de pathologie chronique, on assiste à un allongement considérable du risque santé dont l'enjeu est plus souvent la qualité de vie que la guérison. Du fait de la durée du risque et de son caractère très individuel en matière de qualité de vie, c'est là aussi l'individu qui est le mieux placé pour gérer efficacement son risque.

Il est donc absolument essentiel de passer **d'un paradigme où l'individu est passif et le système de santé est piloté par l'offre à un modèle où l'individu est actif et le système est piloté à partir de la demande de prestations de santé.**

« Une marché européen des compléments alimentaires très réglementé... »

Dans un but de protection de la population et de précaution, le marché européen est régi par une réglementation européenne **depuis 2002 pour la fabrication et la commercialisation des compléments alimentaires.** À la différence des médicaments, ils doivent avoir des propriétés

nutritionnelles ou physiologiques et non thérapeutiques.<sup>(39)</sup>

Face aux risques des compléments alimentaires, la France a mis en place à la suite de la loi hôpital, patients, santé, territoires (HPST) de 2009 **le dispositif de Nutrivigilance<sup>(40)</sup>**, à destination de plusieurs publics mais surtout des professionnels de santé et des industriels. C'est un formulaire téléchargeable sur le site de l'ANSES que les professionnels de santé remplissent pour signaler les effets indésirables constatés après la consommation de compléments alimentaires par leurs patients ou leurs clients.

Par ailleurs, le ministère de l'Économie impose des informations obligatoires sur les conditionnements, dont<sup>(40)</sup> :

- la liste des ingrédients ;
- le nom et la quantité des actifs ;
- les conditions d'utilisation du produit dont notamment la portion journalière ;
- les précautions d'emploi et, si besoin, les populations pour lesquelles la consommation du produit n'est pas conseillée ;
- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- la portion journalière de produits dont la consommation est recommandée ;
- un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée ;
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié ;
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

Nous l'avons évoqué *supra*, si le risque de mauvais usage et d'interactions existe, il reste en réalité très limité. Le risque le plus élevé reste probablement lié à l'achat sur des sites internet étrangers ou frauduleux de produits dont la fabrication n'est pas contrôlée par les pouvoirs publics européens et français.

« ...dont la législation sur les allégations est un sérieux frein au développement

Si la protection des consommateurs est correctement remplie en France sur les risques de mauvaise fabrication et de mauvais usage, il existe un sérieux frein au développement du marché du fait des difficultés d'utiliser des **allégations santé** pour expliquer les bienfaits des produits.

Les allégations nutritionnelles et de santé sont strictement encadrées par la réglementation européenne N°1924/2006 applicable depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2007.

Pour produire la preuve de son effet physiologique, il est demandé au complément alimentaire de faire l'objet d'un développement clinique complet évalué par le groupe d'experts scientifiques du panel nutrition, produits diététiques et allergies (NDA) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). À ce jour, cette évaluation repose sur des bases mal définies ou pas définies selon les cas.

### ■ La nécessité d'un modèle de recherche et développement spécifique aux compléments alimentaires pour accélérer l'innovation produits et l'information des consommateurs

La législation actuelle et le processus d'évaluation sont ainsi très imparfaits, aussi bien pour les consommateurs qui ne bénéficient pas d'une information suffisante sur les bienfaits des produits pour disposer d'une capacité d'autonomie dans leur choix de produits que pour les fabricants de compléments alimentaires. D'une part, un grand nombre d'allégations autorisées sont aujourd'hui incompréhensibles pour le consommateur.<sup>(41)</sup> D'autre part, un grand nombre d'ingrédients ne bénéficient pas d'allégations, rendant impossible la compréhension de leurs bienfaits par les consommateurs.<sup>(42)</sup>

Quant aux industriels, ils sont freinés dans leurs investissements et donc leur capacité à innover. Il faut un modèle de recherche et de développement

spécifique au complément alimentaire qui ne soit pas la simple transposition du modèle de l'industrie pharmaceutique. On ne peut pas **à la fois considérer que le complément alimentaire n'est pas un médicament et lui infliger les mêmes contraintes que le médicament en R & D.**

Rappelons que le marché européen ne représente que 12% du marché mondial et que la France est seulement le quatrième marché en Europe derrière l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Le chiffre d'affaires en France du marché des compléments alimentaires était de 1,8 milliard d'euros en 2017, en hausse de 5,8% *par rapport* à 2016.

### 3.4 UN DÉVELOPPEMENT DE L'USAGE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES PASSE PAR UNE FORTE SENSIBILISATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

La distribution des compléments alimentaires atteste de l'importance du rôle des professionnels de santé dans la consommation des compléments alimentaires, puisque 51% du marché est distribué par les pharmaciens.

Face aux normes sociales et à la représentation culturelle évoquées *supra*, les professionnels de santé (pharmaciens, médecins, dentistes...) représentent un levier essentiel pour sensibiliser les usagers à la consommation de compléments alimentaires.

Un premier frein est lié au manque de formation de ces professionnels de santé sur la composition et les effets de ces produits. Il serait souhaitable de développer des cursus universitaires en formation initiale et continue pour les pharmaciens et les médecins. C'est probablement au secteur des compléments alimentaires de proposer aux universités des programmes de formation sur leurs produits.

L'usage des compléments alimentaires pour retarder l'apparition de symptômes ou ralentir l'évolution d'une pathologie, comme c'est le cas pour les troubles oculaires ou le déclin cognitif, nécessite d'être promu par les professionnels de santé.

39. « Les dispositifs informationnels sur les compléments alimentaires : une affaire de santé publique », Sylvie Bardou-Boisnier et Kevin Caillaud, 27/2015.

40. Voir le site de l'ANSES ( <https://www.anses.fr/fr/content/la-nutrivigilance-quest-ce-que-cest> ).

41. Enquête Sofres- Mars 2012.

42. Etude Synadiet- 2014.

La frontière entre le bien-être et la santé est devenue artificielle, puisque l'enjeu n'est pas simplement du domaine du confort, mais de la prévention de pathologies graves à l'échelle individuelle et coûteuses à l'échelle collective.

**Les progrès scientifiques sur la connaissance de la physiopathologie des maladies et sur la meilleure capacité de cibler les individus à haut risque vont largement favoriser l'essor des compléments alimentaires pour les positionner au cœur d'une politique de santé performante au XXI<sup>e</sup> siècle.**

## BIBLIOGRAPHIE

Azizi K., Pereira C., 2005, « Comparaison internationale des dépenses de santé : une analyse des évolutions dans sept pays (1970-2002) », *Dossiers solidarité et santé*, n°1, p 43-60.

Bac C., 2004, « Les déterminants macroéconomiques des dépenses de santé : comparaison entre quelques pays développés », *Rapport du CIREM*.

Bac C., Cornilleau G., 2002, « Comparaison internationale des dépenses de santé : une analyse des évolutions dans sept pays depuis 1970 », *Étude et résultats* 175, DREES.

Barnay T., 2012, « Prévention et vieillissement en bonne santé : un regard économique », *Gérontologie et société* 5, p 185-203.

Barnay T., 2015, L'impact du vieillissement sur les dépenses de santé. Note TDTE n°46.

Bardou-Boisnier S., Caillaud K., 2015, « Les dispositifs informationnels sur les compléments alimentaires : une affaire de santé publique », n°27.

Baumol W.J., 1967, « Macroeconomics of unbalanced growth: the anatomy of urban crisis », *American Economic Review* 57, 415-426.

Bebbington A., Shapiro J., 2005, « Aging, health status and determinants of health expenditure (A.H.E.A.D.) », Personal Social Services Research Unit. University of Kent PSSRU Discussion Paper 2219.

Bergeron H., Nathanson C., 2014, « Faire une loi, pour faire la loi. La loi de santé publique d'août 2004 », *Sciences sociales et santé*, vol. 32 (4), p. 5-32.

Bergeron H., Castel P., 2015, *Sociologie politique de la santé*, Presses universitaires de France, Paris.

Bizard F., 2015, *Politique de santé : réussir le changement*, Frédéric Bizard, Dunod, Paris.

Bizard F., 2017, *Protection sociale : pour un nouveau modèle*, Dunod, Paris.

Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L., Simonetti R. G., Gluud C., 2012, « Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases », *Cochrane Database System Review*, 3, CD007176. DOI : 10.1002/14651858.CD007176.pub2.

Briet R., Fragonard B., 2007, « Mission Bouclier sanitaire », *La Documentation française*, ministère de la Santé.

Calvet L., Montaut A., 2013, « Dépenses de soins de ville des personnes âgées dépendantes », *Dossiers solidarité et santé*, n° 42.

Dormont B., Oliveira Martins J., Pelgrin F. et Suhrcke M., 2008, « Health Expenditures, Longevity and Growth », doi:10.2139/ssrn.1130315.

European Commission, 2018, « The 2018 ageing report », European Economy Institutional Papers.

Fontaine, 2014.

Murphy K., Topel R.H., 2006, « The Value of Life and Longevity », *Journal of Political Economy*, vol. 114 (5), p. 871-904.

Plisson, 2011.

## 2. Lutéine et zéaxanthine : des pigments végétaux bénéfiques pour la vision

### PAROLE D'EXPERTS

Extraits. Retrouvez l'intégralité de cet édito sur [www.synadiet.org](http://www.synadiet.org)



**Dr Bénédicte MERLE**

Chargée de recherche INSERM,  
Université de Bordeaux



**Pr Éric SOUÏED**

Chef du service d'ophtalmologie du CHIC de Créteil,  
Professeur à la faculté de médecine de l'université  
Paris-Est Créteil, Président fondateur de l'association  
DMLA, Président de France Macula

Le vieillissement de la population mondiale est un indicateur de l'amélioration de la santé à travers le monde. La population mondiale âgée de 60 ans et plus a doublé depuis 1980 et devrait atteindre deux milliards d'ici 2050. En France, nous assistons à l'accroissement de la proportion des 60 ans et plus qui représentait 21% en 2005 et qui pourrait atteindre 30 à 34% en 2050 selon les scénarios.

Ce constat semble plutôt positif. Les anciens constituent la source de nos racines et apportent d'importantes contributions à la société et au sein de la famille. De par l'expérience et la sagesse, qu'ils ont théoriquement acquises tout au long de leur vie, ils représentent une ressource sociale indispensable.

Cet accroissement de la population âgée a pour conséquences majeures l'augmentation de la prévalence de toutes les affections chroniques liées à l'âge et de la dépendance qu'elles engendrent. L'assimilation de l'information visuelle est capitale dans l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne ; toute atteinte de la vision peut constituer une gêne dans la réalisation de ces dernières. La dépendance socio-économique des personnes atteintes augmentera parallèlement à l'accentuation du handicap.

Les déficiences visuelles résultent, d'une part, de troubles accommodatifs et réfractifs (presbytie, myopie, hypermétropie et astigmatisme) et, d'autre part, de pathologies oculaires non corrigées optiquement. Les troubles accommodatifs et réfractifs peuvent généralement être compensés par une correction optique ou par la chirurgie réfractive. Cependant, en raison de corrections souvent absentes ou inappropriées, ces troubles mal corrigés représentent 53% des déficiences visuelles au niveau mondial et restent fréquents même dans les pays industrialisés. Par ailleurs, quatre maladies dégénératives sont à l'origine de la grande majorité des déficiences visuelles non corrigées optiquement : la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome, la rétinopathie diabétique et la cataracte. Ces maladies oculaires liées à l'âge expliquent la forte augmentation de la prévalence des déficiences visuelles avec l'âge, qui culmine à plus de 20% après 70 ans.

Les recherches récentes se sont intéressées à l'impact de nos modes de vie sur la santé oculaire. Parmi ces facteurs de mode de vie, la nutrition a l'avantage de pouvoir être modifiée et de présenter des propriétés pléiotropiques qui pourraient contribuer au bon fonctionnement des tissus oculaires et ainsi limiter l'apparition et le développement des affections oculaires.



Pour certains, cela peut paraître surprenant de faire un rapprochement entre les deux disciplines distinctes que sont l’ophtalmologie et la nutrition. Cependant, il est connu que la vitamine A (le rétinol) intervient dans le maintien d’une bonne vision nocturne. De plus, le stress oxydatif, induit par la captation de la lumière par la rétine, a soulevé la question du rôle des antioxydants ; tout comme la présence de pigments xanthophylles d’origine végétale au sein de la macula. Les pigments végétaux xanthophylles que sont la lutéine et la zéaxanthine sont principalement apportés par la consommation de fruits jaune-orangé et de légumes verts à feuilles. Ces pigments s’accumulent de manière spécifique au centre de la rétine dans la zone appelée macula, où ils forment le pigment maculaire. Ce dernier joue un rôle de filtre de la lumière bleue toxique pour la rétine.

Les études épidémiologiques retrouvent des niveaux plasmatiques et alimentaires de lutéine et de zéaxanthine plus faibles chez les sujets ayant une faible acuité visuelle, chez ceux

présentant une DMLA ou une cataracte. Un essai clinique américain vient renforcer l’hypothèse de l’intérêt de ces pigments dans la prévention du vieillissement rétinien, en montrant une diminution du risque de développer une DMLA chez les sujets prenant une supplémentation en vitamines et minéraux contenant de la lutéine et de la zéaxanthine. Il existe donc dans la nature des pigments qui servent de filtre à la lumière bleue, naturels, que l’on retrouve directement sur notre macula.

Afin de préserver une bonne santé oculaire et de retarder le développement de maladies oculaires telles que la DMLA ou la cataracte, une consommation journalière de fruits (oranges, pêches...) et de légumes (choux, épinards, courges, brocolis, maïs...) contenant de la lutéine et de la zéaxanthine est à privilégier. Cet apport de fruits et légumes peut également être complété par une supplémentation orale à dose nutritionnelle accompagnée par un professionnel de santé ainsi qu’un suivi régulier chez l’ophtalmologiste en particulier à partir de 60 ans.

# THE HEALTH AND ECONOMIC BENEFITS OF USING LUTEIN & ZEAXANTHIN SUPPLEMENTS AMONG FRANCE’S AGEING CITIZENS

## Contents

RÉSUMÉ	41
ABSTRACT	42
INTRODUCTION	42
THE BENEFITS OF LUTEIN & ZEAXANTHIN SUPPLEMENTS	48
RESEARCH METHODOLOGY	49
THE ECONOMIC BENEFITS OF LUTEIN & ZEAXANTHIN SUPPLEMENTS	59
CONCLUSION	61
REFERENCES	62

### RÉSUMÉ

Le vieillissement de la population française et la diminution prévisible de l’acuité visuelle chez les personnes âgées nécessitent de disposer d’outils pour gérer les conséquences sociales et économiques de la dégénérescence maculaire liée à l’âge, et ce, d’autant lorsque celle-ci induit la cécité, complète ou partielle. Cette étude de cas a permis de mettre en avant le résultat suivant : pour les adultes de 60 ans et plus – considérés comme une population à risque pour la malvoyance et la cécité sévère – des économies substantielles sur les dépenses de santé peuvent être réalisées. Ce chiffre est fondé sur l’hypothèse d’une utilisation quotidienne de la lutéine et de la zéaxanthine. Il prend en considération les dosages suivants : 10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine par jour et par individu. En 2025,

jusqu’ à 1 808 millions d’euros d’économies pourraient être réalisées par le système de santé et, d’ici à 2040, jusqu’à 2 360 millions d’euros.

Ainsi, des économies importantes peuvent être réalisées grâce à la supplémentation des populations à haut risque, telles les personnes âgées. Ces populations sont confrontées au risque de maladies oculaires non transmissibles qui ont pour conséquence une déficience visuelle grave. Il s’agirait donc de les inciter à utiliser au quotidien des compléments alimentaires de type lutéine et zéaxanthine en prévention. L’impact positif de ces ingrédients sur la santé de ceux qui les consomment a été démontré à travers la littérature scientifique et notamment *via* des tests cliniques randomisés en double aveugle. Une part importante de cet impact positif se traduit en valeur économique sur les dépenses de santé.

De manière plus générale, la société dans son ensemble gagne à compter moins de citoyens dépendants des remboursements de la sécurité sociale. Ces avantages économiques potentiels ne peuvent être réalisés qu'en identifiant de manière proactive la population la plus exposée aux maladies et en aidant ces populations à risque à considérer les compléments alimentaires de type lutéine et zéaxanthine comme des outils importants de prévention permettant d'améliorer leur qualité de vie.

ABSTRACT

Giving the ageing of France's citizens, and the expected rise in vision impairment that is likely to follow, the need for the tools to help manage the burden and consequences of severe vision impairment and blindness grows every day. In addition, the need for tools to support in the prevention of prevalent cases of severe vision impairment will also grow. This case study uncovered that the absolute maximum total potential benefits for adults aged 60 and older at risk of suffering from severe low vision and blindness from the daily utilization of lutein & zeaxanthin at a supportive intake level of 10 mg of lutein and 2 mg of zeaxanthin can yield € 1,717 million in health care system and avoided opportunity cost savings. By 2025, € 1,808 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, more than € 2,360 million in savings could be obtained. At a more reasonable 75% utilization rate, € 1,288 million in healthcare system cost savings could have been realized in 2017 and € 1,356 million in healthcare system and opportunity cost savings could be realized in 2025.

This research shows that significant healthcare cost savings can be realized through a concerted effort to identify high risk populations, such as seniors at risk of specific non-communicable eye diseases that cause severe vision impairment, and inspire them to use a lutein & zeaxanthin supplement that is shown through the scientific literature to have a significant health benefit to the user. Because a significant portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the

users. Society as a whole gains citizens that are relatively less dependent on social services must pay for these extra medical goods and services. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly age-related disease-attributed event and helping these high-risk populations consider lutein & zeaxanthin supplements as an important tool for enhancing their quality of life.

INTRODUCTION

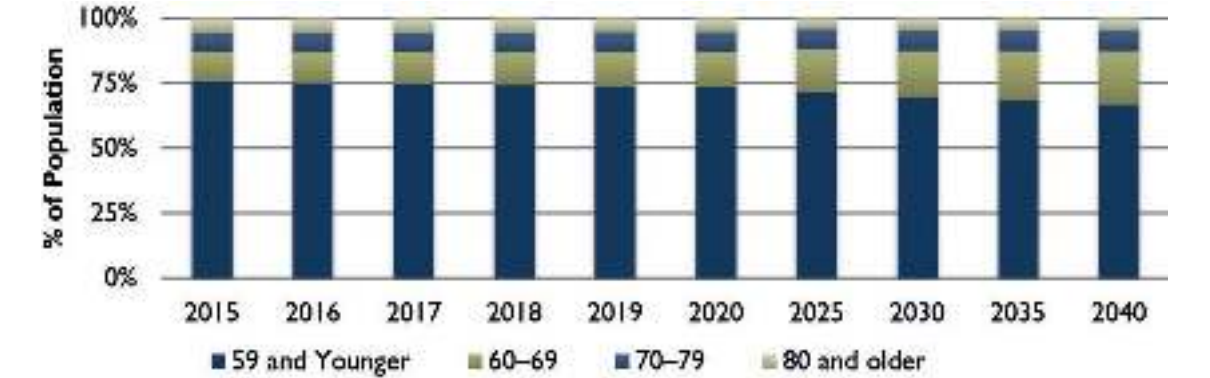
Much like the rest of the European Union, France is increasingly burdened by the growing cost of health care. This growth in health care costs is driven increasing average age of France's citizens. 16.95 million people in France are age 60 and older in 2017, or over 25% of the total French population according to the European Commission.<sup>1,2</sup> By 2030, this proportion of individuals age 60 and older will grow to over 30% of the French population and approach one-third of the population by 2040.<sup>1,2</sup> Accordingly, the cost of health care is rising because the ratio of the older population (those individuals age 60 and older) relative to those younger than 60 years old is driving health care service demand. As the average age of French citizens grows, so does its burden on public care systems. Please see Table 1 and Chart 1 for details on France current and future population levels by age cohort. The consequences of growth in the burden on public care systems includes longer queues in publically-funded hospitals and growing expenses related to retirement homes with long term care. Growth in the demand for public options may lead to a compromise in medical service quality, medical service dissatisfaction, and an overall lack of care for some citizens. These factors are all multiplied by the fact that older French citizens tend to have shrinking incomes and personal savings as they age. Seniors will decreasingly struggle to afford the cost of medical services that goes beyond what the Nation is able to provide through public health insurance and post-retirement living costs, especially if they suffer from an age-related eye condition causing significant vision impairment but may not be addressable using traditional medical services.

Table 1: Total Population of France by Age Cohort - All Genders, Million People, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	50.17	50.04	50.04	50.03	50.03	50.02	50.00	49.99	49.98	49.96
60-69	7.78	8.01	8.32	8.65	8.99	9.34	11.33	12.51	14.03	15.56
70-79	4.65	4.74	4.81	4.88	4.95	5.03	5.42	5.43	5.62	5.81
80 and older	3.85	3.94	3.82	3.79	3.73	3.67	3.08	3.60	3.63	3.66
Total Population	66.45	66.73	66.99	67.35	67.70	68.06	69.83	71.53	73.26	74.99

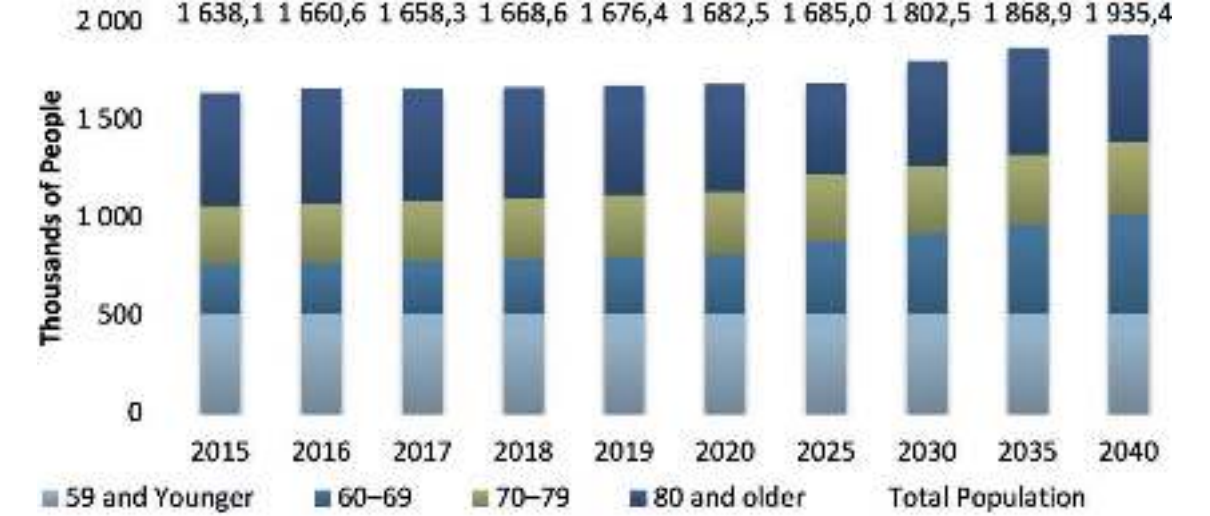
Source: OEDC and EuroStat.

Chart 1: Share of Total Population by Age Cohort, France, %, 2015-2040



Source: OEDC and EuroStat.

Chart 2: Total Prevalence of Low Vision and Blindness in France by Age Cohort – All Genders, Thousand People, 2015-2040\*



Source: EuroStats, Brézin et al. 2005, Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

\*Using population by age cohort statistics and prevalence estimates from two pinnacle surveys monitoring the prevalence of low vision and blindness in France, Frost & Sullivan researchers calculated expected total prevalence for all years. Population growth by age cohort was forecasted assuming that historical trends will continue through to 2040 at a linear rate. Due to data limitations, it was assumed that prevalence by age cohort will be similar in all years.



Based on a review of the most recent studies that monitored the prevalence of severe low vision and blindness in France and the most current population size estimates from the European commission, it is expected through Frost & Sullivan analysis that 1.67 million individuals suffered from poorly-corrected severe vision loss or blindness in France in 2017 where each individual case requires

additional medical and non-medical services that goes beyond what is required among those individuals with healthy vision.<sup>2,4</sup> Over 1.1 million people suffer from age-related vision impairment in France among people aged 60 and over, or nearly 70% of all cases of poorly-corrected severe vision loss or blindness.<sup>3, 4</sup> Among this population segment, many are diagnosed with severe age-

Table 2: Total Prevalence of Low Vision and Blindness in France by Age Cohort – All Genders, Thousand People, 2015-2040<sup>1</sup>

Blind Population: LogMAR >= 1.4										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	20.7	20.7	20.7	20.8	20.8	20.8	20.9	21.1	21.2	21.3
60-69	16.3	16.8	17.5	18.2	18.9	19.6	23.8	26.3	29.5	32.7
70-79	20.6	21.0	21.3	21.6	22.0	22.3	24.0	24.1	24.9	25.8
80 and older	35.1	35.8	34.8	34.5	34.0	33.4	28.0	32.8	33.0	33.3
Total Population	92.8	94.4	94.3	95.0	95.6	96.1	96.8	104.2	108.6	113.1
Severe Low Vision Population: LogMAR = 0.6 to 1.4										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	488.6	485.6	485.7	485.8	485.9	486.0	486.4	486.3	486.2	486.2
60-69	237.9	245.0	254.6	264.6	275.0	285.9	346.6	382.8	429.4	476.0
70-79	275.4	280.5	284.7	288.9	293.3	297.7	320.7	321.4	332.7	344.1
80 and older	543.5	555.1	538.9	534.1	526.6	516.9	434.5	507.9	511.9	516.0
Total Population	1,545.3	1,566.2	1,563.9	1,573.5	1,580.8	1,586.4	1,588.2	1,698.3	1,760.3	1,822.3
Total Low Vision and Blindness										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	509.3	506.3	506.4	506.6	506.7	506.8	507.4	507.4	507.5	507.6
60-69	254.2	261.8	272.1	282.8	293.9	305.5	370.4	409.1	458.9	508.7
70-79	296.0	301.5	306.0	310.6	315.2	320.0	344.7	345.4	357.7	369.9
80 and older	578.5	590.9	573.7	568.6	560.6	550.3	462.5	540.6	545.0	549.3
Total Population	1,638.1	1,660.6	1,658.3	1,668.6	1,676.4	1,682.5	1,685.0	1,802.5	1,868.9	1,935.4

Source: Brézin et al. 2005, Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

related macular degeneration (AMD) which is characterised by a significant reduction in visual acuity (VA) or severe vision loss, which causes difficulty in daily activities, some emotional impact (for example worry), and some difficulty going outside the home without assistance and thus requiring long-term care.<sup>5, 6</sup> The majority of all cases is tied to severe vision impairment, but over 94 thousand people are legally blind.<sup>3, 4</sup> By 2040, it is expected that over 1.4 million people in France age 60 and older will suffer from age-related vision impairment assuming that current population and technology trends remain relatively constant.

Visual acuity is measured on many scales, but one of the most common scales used by researchers is the LogMar which is an acronym that stands for “Logarithm of the Minimum Angle of Resolution”.<sup>6, 7</sup> The range of the LogMAR is typically between “0” for near-perfect vision and 1.4 (or greater) for complete blindness in both eyes.<sup>5, 7</sup> The LogMAR baseline for poorly-corrected severe vision impairment is 0.6 or 6/24 vision which is characterised by some vision problems that make it difficult to recognise faces or objects across a room.<sup>5, 7</sup>

■ Focus on Macular Pigment Optical Density

Age-related macular degeneration (AMD), a progressive degenerative eye disease and a major cause of vision loss among older Europeans, is characterized by the degeneration of the central part of the retina or the macula.<sup>1, 2, 15, 70</sup> Visual acuity is nearly always assessed to verify how the disease affects visual function.<sup>2</sup> There are three stages of AMD – early (“dry” AMD), intermediate (“dry AMD”) and late or advanced AMD (which can be in either the “dry” form (Geographic Atrophy) or the “wet” form which is accompanied by choroidal neovascularisation) and people move from one stage to the other as the disease progresses.<sup>5</sup> The first two stages or early and intermediate AMD is characterised by the presence of abnormalities in the retinal pigment epithelium and the presence of small or medium-sized drusen. As the disease progresses to an intermediate stage drusen increase in number and size (“large drusen”). The presence of a large drusen represents a strong indicator of increased

risk for the subject to progress to advanced AMD.<sup>1, 5</sup> Wet, or neovascular, AMD occurs when irregular blood vessels begin to form underneath the macula and over time begin to leak fluid, which cause swelling and damage to the macula and therefore impact central, straightforward vision. Wet AMD is the more aggressive, or severe, form of advanced AMD.<sup>2</sup>

Macular pigment optical density, or MPOD, is the quantitative measure of the amount of pigment in a given eye’s macular and it is expected to be a biomarker of interest in diagnosing and tracking AMD. The pigments, which are carotenoid-based and naturally include both lutein and zeaxanthin, are necessary for optimal optical performance. Macular pigments help to absorb harmful blue light that enters the eye and could cause damage to the eye’s photo-receptors.<sup>42</sup> In addition, the concentration of macular pigments in the eye has been tied to visual performance overall in terms of visual acuity, contrast and light sensitivity, and glare recovery caused by high intensity lighting that can cause sunspots and temporary visual impairment.

The relationship between MPOD levels and a change in visual acuity has been independently assessed by a number of researchers.<sup>31, 32, 43-68</sup> Puell MC *et al.* 2013 and Loughman et al. 2010 found that there is a statistically significant positive relationship between a change in MPOD and change in visual acuity.<sup>31, 32</sup> The expected change in population logMAR given a change in average population MPOD levels from use of lutein & zeaxanthin is 0.026 basis points.<sup>31, 32</sup> Note that the logMAR score is inversely related to Visual Acuity; it is expected that given a positive 0.1 change in MPOD levels (measured in optical density units), logMAR levels decrease by 0.03 basis points less than the placebo group.<sup>31, 32</sup> It should be noted that EFSA states that more research is required before it can recognise that significant changes is possible with increased use of lutein & zeaxanthin.<sup>71, 72</sup>

■ The Economic Burden of Visual Impairment

Measuring the economic burden bore by French society as a whole and by each individual sufferer of the burden of severe visual impairment is difficult and includes a mix of both direct medical

costs and indirect non-medical costs related to supporting the individual sufferer's quality of life. Based on the work of Lafuma et al. (2006) and the most recent survey of state of health in France (L'état de santé de la population en France Rapport 2017), the authors of this case study derived the expected direct and indirect per-individual cost of severe visual impairment.<sup>3,9</sup> It is expected that an individual with poorly-corrected severe vision loss spent an additional €11,019 in 2017 on extra direct medical services such as excess hospital and institutional stays, medical aids and related technical support, and indirect costs including the loss of income by both the sufferer and caregivers.<sup>3,9</sup> Overall, it is expected that just over 25% of total costs of low vision impairment among those with severe impairment is related to direct medical costs and the rest is attributed to indirect opportunity costs. Indirect costs include the extra time and burden bore by the caregiver and the loss of income

of the patient and uncompensated caregivers (e.g.: family members).<sup>3,9</sup> Those individuals who are legally blind spent an extra €17,229 in 2017 on direct medical costs and indirect costs related to quality of life.<sup>3,9</sup> Just over 40% of the total financial burden of vision impairment among those who are legally blind is attributed to direct medical services and the rest is attributed to indirect opportunity costs.<sup>3,9</sup>

Consequently, it is found that the total annual cost of managing the consequences of age-related vision impairment among those age 60 and older in France was €19.4 billion in 2017 and is expected to reach €29.4 billion by 2040 given current population growth rates and per unit cost growth at the typical rate of price inflation. Among those individuals with severe vision loss, loss of income (productivity) is the largest cost component and among those who are blind, paid assistance and loss of income of caregivers are the largest cost components.<sup>3,9</sup>

Table 3: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Age-related Vision Impairment in France per Subject, Segmentation by Cost Type, France, 2017

Metric	Blind LogMAR = >1.4	Severe Low Vision LogMAR = 0.6 to 1.4	Cost Type
Yearly Average Cost per Subject	17,229 €	11,019 €	--
Institution and Home Modifications	1.6%	0.6%	Direct
Medical Aids and Technical Support	2.3%	5.0%	Direct
Excess of hospital stay due to blindness	2.7%	1.5%	Direct
Paid assistance	36.5%	18.7%	Direct
Total Direct (% of Cost)	43.1%	25.8%	Direct
Burden on caregiver	39.6%	24.1%	Indirect
Loss of income	17.3%	50.1%	Indirect
Total Indirect (% of Cost)	56.9%	74.2%	Indirect
Direct	7,431 €	2,843 €	Direct
Indirect	9,798 €	8,176 €	Indirect
Social Allowances (Estimated Government Payments as a Percent of Total Cost)	22.4%	8.1%	--
Percent of Total Cost Bore by Individual Subject	77.6%	91.9%	--

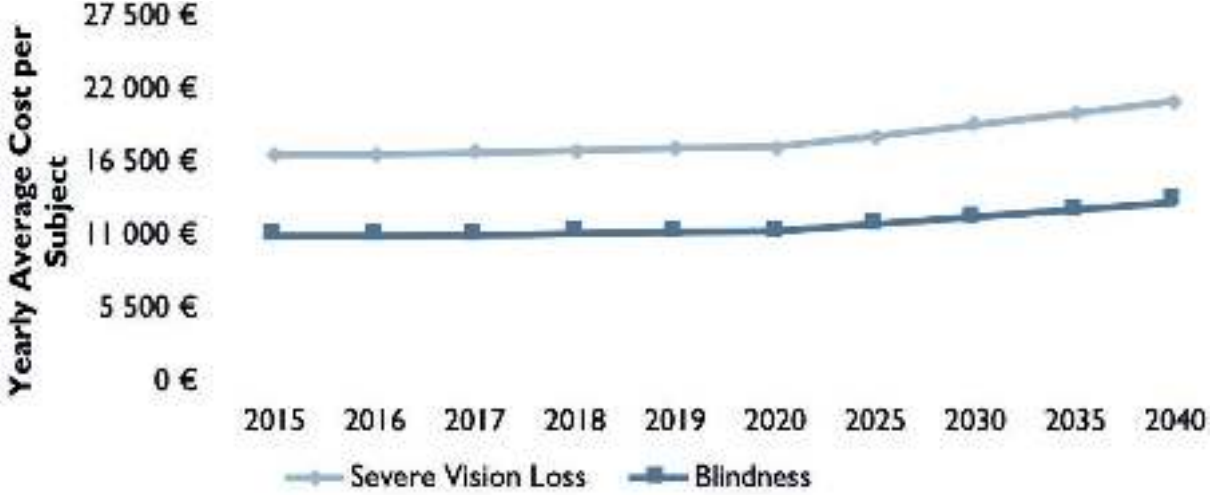
Source: Köberlein et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

Table 4: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Age-related Vision Impairment in France per Subject, Forecast to 2040, France, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Severe Vision Loss	17,078 €	17,078 €	17,229 €	17,381 €	17,535 €	17,690 €	18,485 €	19,316 €	20,184 €	21,092 €
Blindness	10,923 €	10,923 €	11,019 €	11,116 €	11,215 €	11,314 €	11,822 €	12,354 €	12,909 €	13,489 €
Cost Growth	--	-1.10%	0.00%	0.88%	0.88%	0.88%	0.88%	0.88%	0.88%	0.88%

Source: Köberlein et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

Chart 3: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Age-related Vision Impairment in France per Subject, Forecast to 2040, France, 2015-2040



Source: Köberlein et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

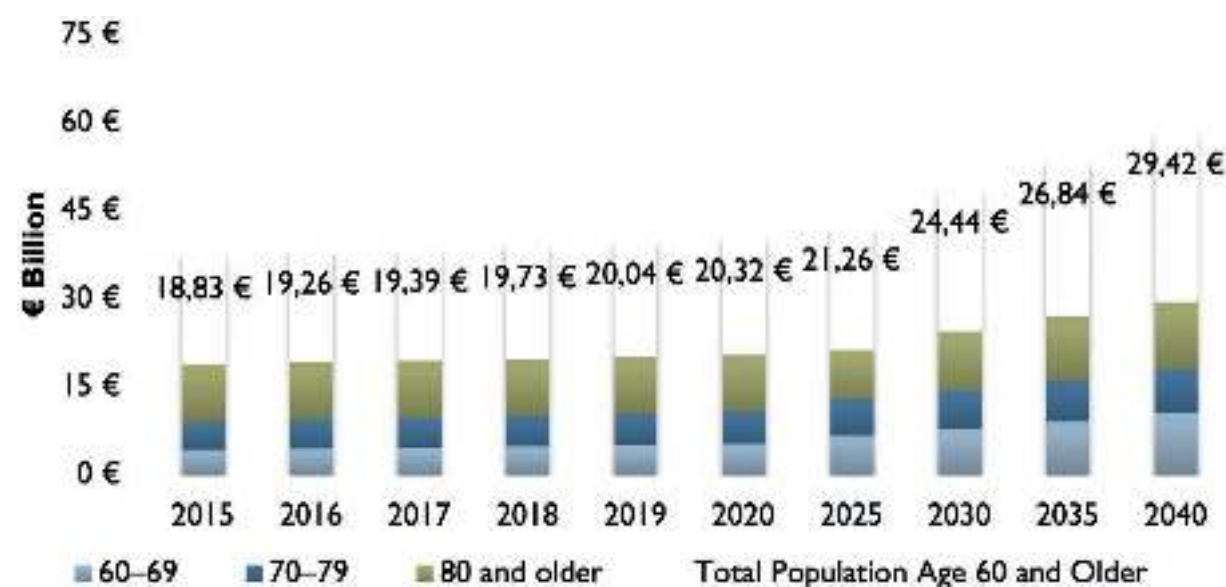
Table 5: Total Population Costs of Age-related Vision Impairment, € Billion, France, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	8.57 €	8.52 €	8.60 €	8.67 €	8.75 €	8.83 €	9.24 €	9.65 €	10.09 €	10.54 €
60-69	4.24 €	4.37 €	4.58 €	4.80 €	5.03 €	5.28 €	6.69 €	7.72 €	9.05 €	10.48 €
70-79	4.93 €	5.02 €	5.14 €	5.26 €	5.39 €	5.52 €	6.21 €	6.50 €	7.04 €	7.61 €
80 and older	9.66 €	9.87 €	9.67 €	9.67 €	9.61 €	9.52 €	8.36 €	10.21 €	10.76 €	11.33 €
Total Population Age 60 and Older	18.83 €	19.26 €	19.39 €	19.73 €	20.04 €	20.32 €	21.26 €	24.44 €	26.84 €	29.42 €

Source: Köberlein et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.



**Chart 4: Total Population Costs of Age-related Vision Impairment, € Billion, France, 2015-2040**



Source: Köberlein et al. (2013), Lafuma et al. (2006) and Frost & Sullivan analysis.

We hypothesized that if a lutein & zeaxanthin regimen was taken at the same preventive levels as used in the clinical research among a target population at risk of suffering from severe vision impairment, there would be a cost savings to the health care system associated with avoided medical and non-medical costs and lost opportunity costs related to long-term disability. In other words, using lutein & zeaxanthin supplements in certain cases to enhance overall eye health would also reduce the associated medical costs.

The objective of this case study is to determine the potential net economic savings that could be realised given the use of lutein & zeaxanthin supplement products that increase average visual acuity among adults age 60 and older through an increase in expected macular pigment optical density (MPOD) levels.

The objectives of this evidence-based cost savings study include:

- A critical review of the research literature which shows an association between lutein & zeaxanthin supplement intake and a change in expected macular pigment optical density (MPOD) levels; and then

- A review of the research literature that show an association between a change in expected macular pigment optical density (MPOD) levels and changes to expected visual acuity levels which leads to reduced population risk of Age-related Macular Degeneration (AMD); and finally
- To determine the potential net health care cost savings that could be realized from the use of lutein & zeaxanthin supplements as a result of enhanced eye health of a target population as measured by a change in visual acuity levels.

## THE BENEFITS OF LUTEIN & ZEAXANTHIN SUPPLEMENTS

There is a significant field of scientific literature that shows that lutein and zeaxanthin have a role in protecting the eye from oxidative damage caused by light interacting with other pigments in the retina.<sup>42-68</sup> These protective benefits could in turn help to maintain higher visual acuity levels and in turn support in lowering dependency on medical services and public support. Lutein and zeaxanthin are xanthophylls, carotenoids that are typically found in the human diet. Rich sources of lutein and zeaxanthin are green vegetables,

particularly dark green leafy vegetable such as spinach and kale, orange pepper, maize and eggs.<sup>12</sup>

<sup>13</sup> Lutein and zeaxanthin are well known for their antioxidant properties that help protect cells against damage caused by dangerous, naturally occurring chemicals known as free radicals. Mesozeaxanthin is one of the three stereoisomers of zeaxanthin and is the second most abundant zeaxanthin in nature after 3R,3'R-zeaxanthin and is produced from plants and algae.<sup>20</sup> To date, mesozeaxanthin has been identified in specific tissues of marine organisms and in the macula lutea of the human retina.<sup>20</sup> Also, lutein and zeaxanthin are selectively concentrated in the macula lutea, where they are a key component of the macular pigment, which suggests their important role in protecting eyes and eyesight.<sup>10-12</sup> Similar to all the carotenoids, lutein and zeaxanthin are not synthesized by the body; these nutrients must be consumed from the diet from lutein and zeaxanthin rich foods or through food supplementation.<sup>10</sup>

In the European Union, there is no EFSA-recognized recommended daily intake level for lutein and zeaxanthin, but the American Optometric Association (AOA) proposes that 10 mg per day of lutein and 2 mg per day of zeaxanthin benefits eye health based on results of recent clinical research.<sup>12</sup> This recommended dose, which is based on the observations from the US National Eye Institute sponsored Age-Related Eye Disease Study II (AREDS2), is assumed to be sufficient to derive the expected benefits explored in this economic analysis and is also the quantity found in the majority of products currently in the market in US and Europe.<sup>13, 14</sup> Based on the outcome of these pinnacle studies, age-related macular degeneration (AMD) patients who use lutein and zeaxanthin supplements witnessed less transitions to severe cases of AMD compared to a placebo group. These results imply that the group of lutein and zeaxanthin users would also bear less disease management costs.

Recent studies have revealed that increasing intake with lutein and/or zeaxanthin in AMD patients leads to an increase in macular pigment optical density levels and improved visual acuity (VA). For example, Liu et al. (2014) conducted a detailed meta-analysis of eight randomised controlled trials (RCTs) of AMD patients (n=1,176 patients) that explored the relationship between lutein and

zeaxanthin intake and its effect on visual acuity.<sup>16</sup> The researchers found that the groups of users with mild AMD of 10 to 20 mg of lutein and/or 0.6 to 10 mg of zeaxanthin – typically in an AREDS2 formulation – versus users of a placebo had a baseline logMAR levels of VA by a statistically significant 0.04 basis points less than the placebo group.<sup>16</sup> This implies that there were significantly less transitions from mild to severe cases of AMD in the lutein & zeaxanthin groups compared to the placebo group.

## RESEARCH METHODOLOGY

This case study explores the possible direct economic benefit that could be expected from the daily use of lutein & zeaxanthin food supplements at supportive intake levels as a means to increase macular pigment optic density (MPOD) concentration levels by those target individuals at the highest risk of developing age-related visual impairment. Specifically, a review of the scientific literature related to lutein & zeaxanthin intake and its possible effect on increasing MPOD levels is provided in this section. Furthermore, this case study deduces the expected financial benefits for people with reduced visual acuity levels using lutein & zeaxanthin food supplements and provides the expected economic benefit equivalent for healthcare payer decision makers in France including the government and general practitioners.

The health economic analysis presented in this case study is based on the assessment of various health (and associated cost) scenarios and determines the difference between scenarios to derive the potential savings, or loss, that occurs if one scenario of prevalent cases of severe vision impairment and blindness occurred versus another.<sup>17, 18</sup> The benefits considered in this model are avoided direct medical expenditures related to avoided visual impairment-attributed medical care service utilisation and the avoided loss of opportunity costs in the forms of lost income to the sufferer and care givers. The result of these potential healthcare savings provides an economic indication of the monetary benefits the user of lutein & zeaxanthin food supplements can yield for all of society through medical cost reduction and increased productivity.

The state of the science of the age-related vision impairment-related health benefits from using lutein and zeaxanthin is substantial. However, the heterogeneity of research design, sample population definitions, tested end points adopted by researchers in the field has made it difficult to compare and aggregate the findings of this body of literature. Nonetheless, analysts at Frost & Sullivan conducted a detailed search exercise to identify an exhaustive set of studies that is representative of the body of science that tests for a relationship between lutein and zeaxanthin use and a biomarker that is related to visual acuity and/or impairment.

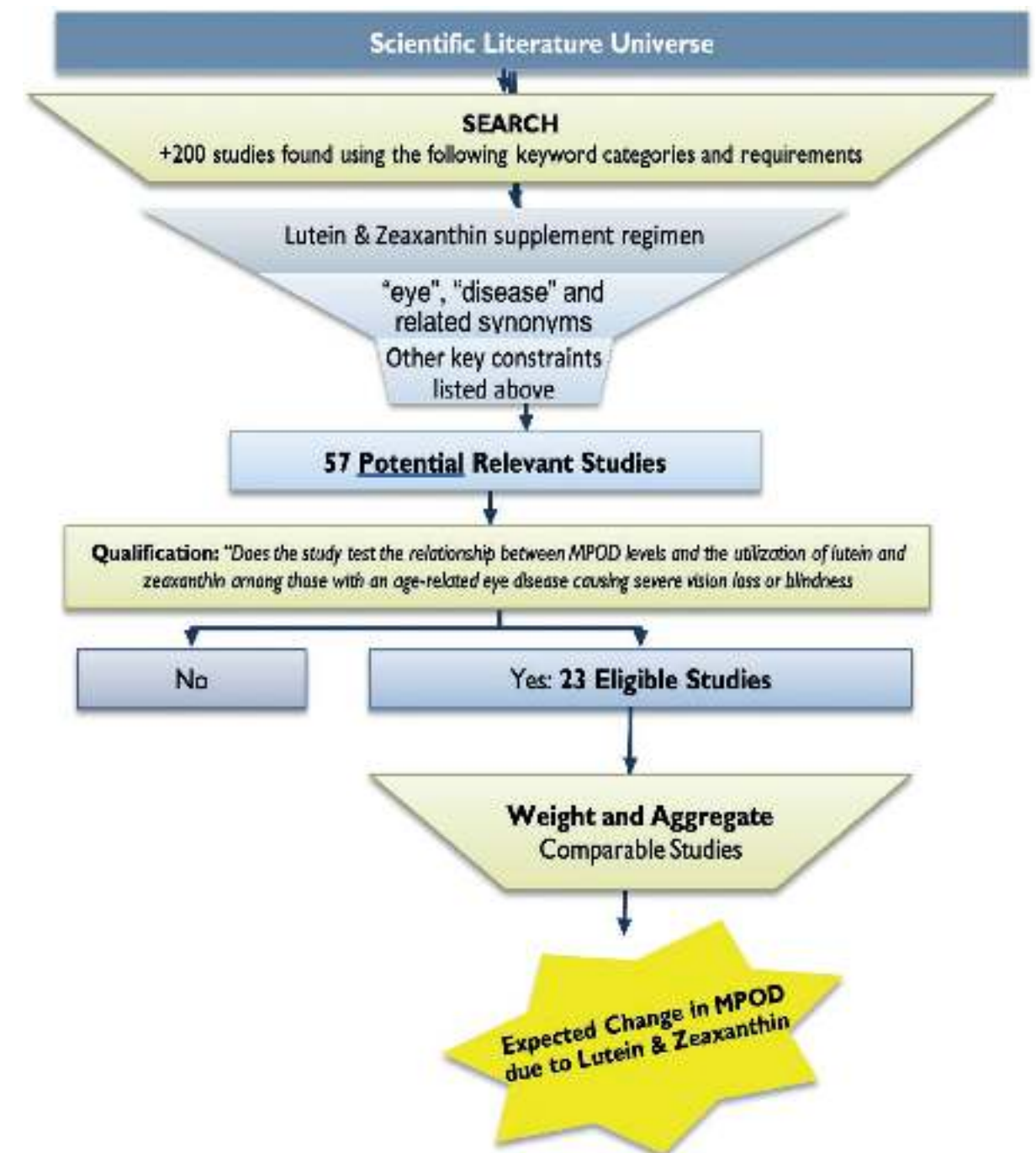
In October through December of 2017, Frost & Sullivan conducted a rigorous systematic review of the scientific literature using Boolean logic-based searches on PubMed and Medline using the key words "Lutein", "Zeaxanthin", "eye", "disease" and related synonyms. The goal was to be as inclusive and exhaustive as possible at this first stage. Over 200 studies were initially identified. Then, Frost & Sullivan analysts used objective study selection criteria to review abstracts and entire studies to eliminate unqualified studies from the initial long list to arrive at a shorter list of 57 studies. The study selection criteria include:

- Studies that used a typical dose size of 10 mg of lutein and 2 mg of zeaxanthin;
- Human studies only. Animal studies and studies involving children were omitted;
- Randomised Controlled Trials;
- Includes studies where lutein and zeaxanthin were included as the primary carotenoids/ingredients in the tested formulation.;
- Studies that tested the hypothesised relationship between lutein and zeaxanthin consumption and any specific age-related eye disease biomarker such as MPOD levels, visual acuity, drusens, and hemorrhagea. MPOD was the most prevalent biomarker tested in the lutein and zeaxanthin literature.

From here, Frost & Sullivan analysts selected 23 RCT studies that tested the direct relationship between MPOD levels and the utilization of lutein and zeaxanthin among those with an age-related eye disease causing severe vision loss or blindness. These 23 qualified studies represent over 20 years of scientific research testing the relationship between higher lutein and zeaxanthin intake and the impact on MPOD levels. Studies were not selected on the basis of the magnitude, direction or statistical significance of the reported findings. From this qualified set, the studies' findings were weighted using a random-effects meta-analysis methodology by sample size and inter-study variance and aggregated in order to determine an overall expected impact of lutein & zeaxanthin supplement intervention on relative MPOD levels.<sup>69\*</sup> Among the 23 qualified studies, the trial durations ranged as low as 3 months and to 2 years. The typical study was one year in trial duration. The typical dose size was 5 to 20 mg of lutein and 0 to 20 mg of zeaxanthin. The typical dose size was 10 mg of lutein and 2 mg of zeaxanthin. See Table 6 for a detailed description of the qualified studies used in this analysis and Table 7 for the results of the individual tables and the weights used to produce the expected impact variable.

Based on the results of the random-effects meta-analysis, the expected change in macular pigment optical density (MPOD) among users of lutein and zeaxanthin daily at supportive intake levels was a positive 0.088 optical density unit increase compared to the control group using a placebo. This expected 0.088 optical density unit increase is controls for both intra-study and inter-study variance through weights derived from relative study sample size and reported confidence intervals of each study's findings.

**Chart 5: Meta-analysis process and comparable studies selection for analyzing the impact of L&Z on age-macular degeneration**



\*All 23 qualified studies were used as an input for deriving an expected health benefit impact measurement. The weighted mean difference of MPOD levels between the treatment group and the control group was the key health benefit impact measurement derived from each study. Each study's resultant weighted mean difference of MPOD levels was weighted by two key factors – Patient sample size of the respective study and the confidence interval or observed variance of results of the respective study. Larger studies are weighted greater than smaller studies in order to approximately accuracy. Studies with greater precision (lower variance) were also weighted with greater weights. The 23 studies included studies that exclusively looked at patients inflicted with age-related macular degeneration and also populations with healthy eyes.



Table 6: Lutein and Zeaxanthin Literature Review: Systematic Review Results

Ref. #	Authors	Year	Dose Size of Lutein (mg)	Dose Size of Zeaxanthin (mg)	Sample Size (people)	Duration of Trial	Disease State of Patient Population
19	Arnold C et al.	2013	10	3	20	1 month	AMD
20	Bone, R.A et al.	2007	5.5	1.4	19	3 months	Healthy Eyes
21	Bone, R.A et al.	2010	5	20	100	140 days	Healthy Eyes
22	Bovier, E.R et al.	2015	8	20	102	4 months	Healthy Eyes
23	Connolly, E.E et al.	2011	5.9	1.2	44	6 months	Healthy Eyes
24	Curran-Celentano J et al.	2001	0.28 ± 0.13 micro mol/L	0.091 ± 0.044 micro mol/L	280	NA	AMD
25	Dawczynski, J et al.	2013	10	1	172	1 year	AMD
26	García-Layana, A et al.	2013	12	0.6	44	1 year	AMD
27	Huang, Y.M et al.	2015	12.5	10	112	2 years	AMD
28	Johnson, E.J et al.	2008	12	0.5	57	4 months	Healthy Eyes
29	Kvansakul, J. et al.	2006	10	10	92	6 months	Healthy Eyes
30	Landrum, J et al.	2012	20	0	30	3 and 6 months	Healthy Eyes
31	Loughman, J et al.	2012	20	2	36	3 months	Healthy Eyes
32	Murray, I.J et al.	2013	10	0	72	1 year	AMD
33	Nolan J.M et al.	2007	[A]	[B]	28	NA	AMD
34	Nolan, J.M et al.	2011	12	1	121	3, 6, and 12 months	Healthy Eyes
35	Nolan, J.M et al.	2016	10	2	105	3, 6, and 12 months	Healthy Eyes
36	Richer, S et al.	2007	10	0	90	1 year	AMD
37	Trieschmann et al.	2007	12	2	130	6 months	AMD
38	van der Made SM et al.	2014	[C]	0	101	1 year	AMD
39	Welgert, G et al.	2011	15	0	126	6 months	AMD
40	Wolf-Schnurrbusch UE et al.	2015	10	1	79	1 year	AMD
41	Yao, Y et al.	2013	10	2	120	3, 6, and 12 months	Healthy Eyes

Source: Frost & Sullivan analysis.

[A] Entire study group Serum Lutein L (µg/mL) : 0.280 (Absolute Dietary L(mg/day)); 0.303\* (Energy-Adjusted Dietary L); 0.299\* (Nutrient Density of Dietary L); 1 (Serum L (µg/mL)).

[B] Entire study group Serum zeaxanthin (Z) (µg/mL) : 0.160\* (Absolute Dietary L (mg/day)); 0.166\* (Energy-Adjusted Dietary L); 0.146\* (Nutrient Density of Dietary L); 0.462\* (Serum L (µg/mL)); 0.237\* (Absolute Dietary Z (mg/day)); 0.260\* (Energy-Adjusted Dietary Z); 0.259\* (Nutrient Density of Dietary Z); 1 Serum Z (µg/mL).

[C] 1 year daily consumption of a buttermilk drink containing 1.5 lutein-rich egg yolks.

Table 7: Lutein and Zeaxanthin Literature Review: Systematic Review Results

Authors	Year	Weighted Mean Difference (Δ In MPOD)	CI 95% Min	CI 95% Max	Sample Size Weight	Std. VAR Weight	Average Weight
Arnold C et al.	2013	0.27	0.23	0.31	0.96%	3.71%	2.34%
Bone, R.A et al.	2007	0.03	-0.02	0.08	4.81%	2.97%	3.89%
Bone, R.A et al.	2010	0.24	0.18	0.30	0.91%	2.47%	1.69%
Bovier, E.R et al.	2015	0.11	0.02	0.20	4.90%	1.65%	3.28%
Connolly, E.E et al.	2011	0.05	-0.06	0.16	2.12%	1.35%	1.73%
Curran-Celentano J et al.	2001	0.21	0.05	0.35	13.46%	0.99%	7.22%
Dawczynski, J et al.	2013	0.03	0.03	0.03	8.27%	0.15%	4.21%
García-Layana, A et al.	2013	-0.10	-0.11	-0.09	2.12%	14.84%	8.48%
Huang, Y.M et al.	2015	0.10	0.04	0.16	5.38%	2.47%	3.93%
Johnson, E.J et al.	2008	0.12	-0.13	0.37	2.74%	0.59%	1.67%
Kvansakul, J. et al.	2006	0.04	0.04	0.04	4.42%	0.15%	2.29%
Landrum, J et al.	2012	0.05	-0.07	0.17	1.44%	1.24%	1.34%
Loughman, J et al.	2012	0.06	-0.06	0.18	1.73%	1.24%	1.48%
Murray, I.J et al.	2013	0.15	0.06	0.24	3.46%	1.65%	2.55%
Nolan J.M et al.	2007	0.21	0.14	0.30	1.35%	1.77%	1.56%
Nolan, J.M et al.	2011	0.10	0.04	0.16	5.82%	2.47%	4.14%
Nolan, J.M et al.	2016	0.12	0.09	0.15	5.05%	4.95%	5.00%
Richer, S et al.	2007	0.12	-0.20	0.44	4.33%	0.46%	2.40%
Trieschmann et al.	2007	0.07	0.06	0.08	6.25%	14.84%	10.54%
van der Made SM et al.	2014	0.07	0.05	0.09	4.86%	7.42%	6.14%
Welgert, G et al.	2011	0.08	0.07	0.09	6.06%	14.84%	10.45%
Wolf-Schnurrbusch UE et al.	2015	0.12	0.12	0.12	3.80%	14.84%	9.32%
Yao, Y et al.	2013	0.11	0.06	0.16	5.77%	2.97%	4.37%
Expected WMD (all people)		0.088					
Expected WMD (AMD people)		0.066					
Expected WMD (healthy eyes)		0.105					

Source: Frost & Sullivan analysis.



As stated in the prior section, the relationship between MPOD levels and a change in visual acuity has been independently assessed by a number of researchers including Puell *et al.* 2013 and Loughman *et al.* 2010.<sup>31, 75</sup> Both researchers found that there is a statistically significant positive relationship between a change in MPOD and change in visual acuity. Specifically, it is expected that given a positive 0.1 change in MPOD levels (measured in optical density units), logMAR levels decrease by 0.03 basis points less than the placebo group. Because we now know that MPOD increases at a weighted average of 0.088 optical density unit increase given the use of lutein zeaxanthin at supportive intake levels from the meta analysis results, the expected change in population logMAR given a change in average population MPOD levels from use of lutein & zeaxanthin can easily be calculated and is found to be 0.026 basis point decrease in LogMAR given the use of lutein & zeaxanthin at supportive intake levels.\* Thus, given that researchers at Frost & Sullivan found that use of lutein & zeaxanthin daily at supportive intake levels is correlated to a positive 0.088 optical density unit increase in MPOD and that the change in logMAR given a 0.1 change in MPOD is 0.030 basis points, it can be expected that utilization of lutein & zeaxanthin as a way to increase MPOD levels would also increase expected levels of visual acuity.

Note that the 2014 meta-analysis developed by Lui *et al.* (2014) deduced a 0.04 basis point impact on logMAR from use of lutein & zeaxanthin, which looked at completely different set of clinical studies that looked the direct relationship between lutein and zeaxanthin use and observed visual acuity levels as opposed to the direct relationship between lutein and zeaxanthin use and MPOD levels which Frost & Sullivan analysts explored in this case study.<sup>16</sup> Frost & Sullivan findings are within the margin of error when compared to

Lui *et al.* (2014), albeit a more conservative measure. Thus, we would expect that average population logMAR levels would decrease by 0.026 basis points. In other words, there would be an increase in average visual acuity levels in the population leading to a lessening of dependency on medical services and other services required to maintain an acceptable quality of life for those inflicted with severe visual impairment or blindness.

Using the reported prevalence of severe vision impairment and blindness for France, an expected target population LogMAR level can be deduced by taking the sumproduct of reported prevalence and benchmark LogMAR levels for severe vision impairment and blindness separately. Among those with severe vision impairment and blindness, the expected population LogMar baseline level is 0.642. Subtracting 0.026 LogMAR basis points from this expected population LogMAR yields 0.616, which is 96% of the baseline level and implies that the expected population visual acuity level can increase by 4.2% given the use of lutein & zeaxanthin supplements to increase MPOD levels in the eye. It also suggests that the number of prevalent cases of severe vision impairment and blindness would be approximately 4% of the total current number of prevalent cases. See Table 8 for details on the derivative of change in visual acuity levels given the use of lutein & zeaxanthin. See Tables 9 and 10 and Charts 6 and 7 for detailed results on the total number of potentially avoidable prevalent cases of severe vision impairment and blindness given the use of lutein & zeaxanthin at supportive intake levels.

\*Multiplying the ratio of 0.088 ODU's : 0.10 ODU's by 0.03 basis point decrease in LogMAR yields 0.026 basis point decrease in LogMAR yields due to the use of lutein & zeaxanthin at preventive intake levels to increased MPOD levels in the eye.

Supportive intake levels is expected to be 10 mg of lutein and 2 mg of zeaxanthin.

Table 8: Calculation of the % Change in Population Prevalence from a Change in Visual Acuity given use of Lutein and Zeaxanthin Supplements, France

Metric	Step	Severe Vision Loss	Blindness	Healthy Eyes	Average	Notes
Current Population Prevalence, % of total Population	A	2.33%	0.12%	97.55%	—	—
Current Population Prevalence, % of total Vision Impaired	B	95.29%	4.71%	—	—	—
Average Population LogMar Baseline Level	C	0.6	1.5	0	0.642	The average LogMAR baseline level is the product of the typical LogMAR baseline levels for those with severe vision loss and the blind
Change in LogMar given use of lutein and zeaxanthin	D	—	—	—	-0.026	Source: Frost & Sullivan calculation
LogMar Baseline Level given use of lutein and zeaxanthin	E	—	—	—	0.616	The difference in average LogMAR baseline level and the updated LogMAR baseline level given use of lutein and zeaxanthin
% Reduction In Average Population LogMar Levels	F	—	—	—	95.90%	Step C divided by Step E
Population Prevalence Given use of Lutein & Zeaxanthin, % of total Population	G	2.20%	0.10%	97.60%	—	Step F multiplied by Step A

Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 9: Total Prevalent Cases of Low Vision and Blindness in France by Scenario, All Genders and Age Cohorts, France, 2017 and 2025

2017				
Metric	60–69	70–79	80+	Age 60 and older
Scenario 1: Current L&Z Use Levels	272,120	305,988	573,719	1,151,826
Scenario 2: 100% Utilisation of L&Z	261,280	293,889	550,753	1,105,922
Difference (Avoidable Prevalent Cases)	10,839	12,098	22,966	45,904
2025				
Metric	60–69	70–79	80+	Age 60 and older
Scenario 1: Current L&Z Use Levels	370,381	344,693	462,514	1,177,588
Scenario 2: 100% Utilisation of L&Z	355,627	331,064	443,999	1,130,691
Difference (Avoidable Prevalent Cases)	14,754	13,629	18,515	46,897

Source: Frost & Sullivan analysis.



In 2017, it is estimated that up to 45,904 prevalent cases of severe vision impairment and blindness could be avoided in France if all adults aged 60 and over with poor uncorrected vision impairment (logMAR > 0.3) were targeted to use lutein & zeaxanthin at supportive intake levels. 2,931 of these potentially avoidable cases are related

to blindness and the difference is related to severe visual impairment. The 80 and older age cohort makes up more than half of all potentially avoidable cases. By 2040, the number of potentially avoidable prevalent cases of severe vision impairment and/or blindness could surpass 56 thousand cases.

Table 10: Total Potentially Avoidable Prevalent Cases of Low Vision and Blindness in France by Age Cohort, Age 60 and Older, Avoided Prevalent Cases, 2015-2040

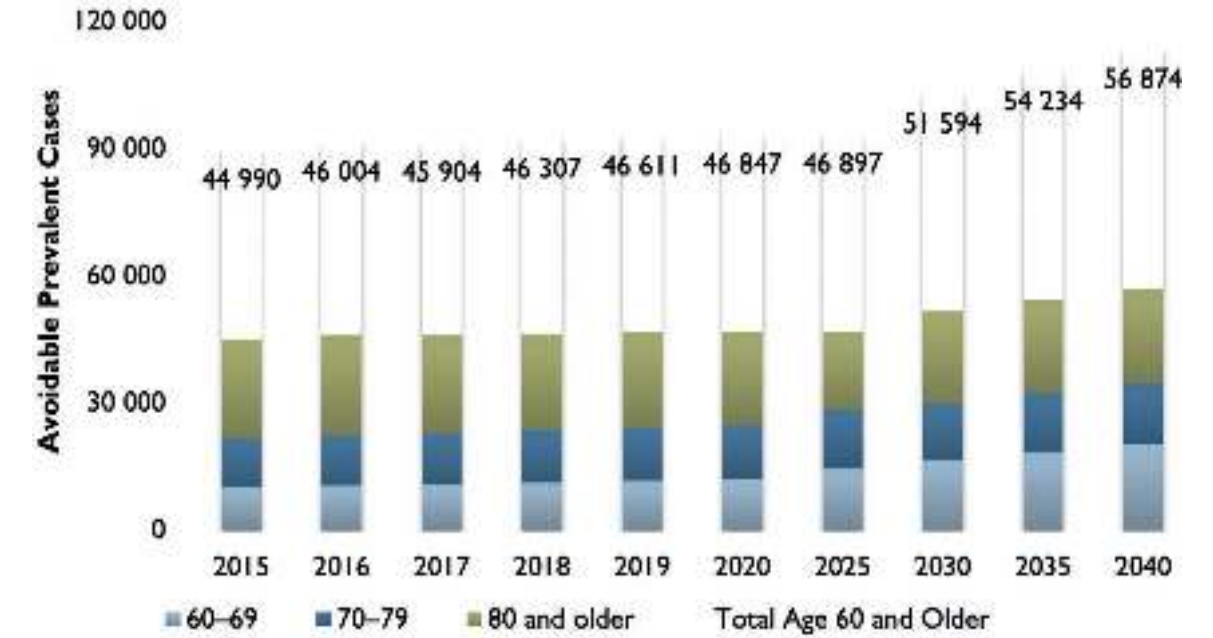
Blind Population: LogMAR >= 1.4										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
60-69	650	670	696	723	752	781	947	1,046	1,174	1,301
70-79	815	830	843	856	868	881	950	952	985	1,019
80 and older	1,404	1,434	1,392	1,380	1,360	1,335	1,122	1,312	1,323	1,333
Total Age 60 and older	2,870	2,934	2,931	2,959	2,981	2,998	3,019	3,310	3,482	3,653

Severe Low Vision Population: LogMAR = 0.6 to 1.4										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
60-69	9,477	9,760	10,143	10,542	10,956	11,386	13,806	15,248	17,104	18,961
70-79	10,888	11,089	11,255	11,424	11,596	11,770	12,679	12,707	13,156	13,606
80 and older	21,755	22,221	21,574	21,382	21,079	20,693	17,392	20,330	20,492	20,654
Total Age 60 and older	42,120	43,070	42,973	43,348	43,631	43,849	43,877	48,284	50,753	53,221

Total Low Vision and Blindness										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
60-69	10,127	10,430	10,839	11,265	11,708	12,168	14,754	16,294	18,278	20,262
70-79	11,704	11,920	12,098	12,280	12,464	12,651	13,629	13,658	14,141	14,625
80 and older	23,159	23,655	22,966	22,762	22,439	22,028	18,515	21,642	21,815	21,987
Total Age 60 and older	44,990	46,004	45,904	46,307	46,611	46,847	46,897	51,594	54,234	56,874

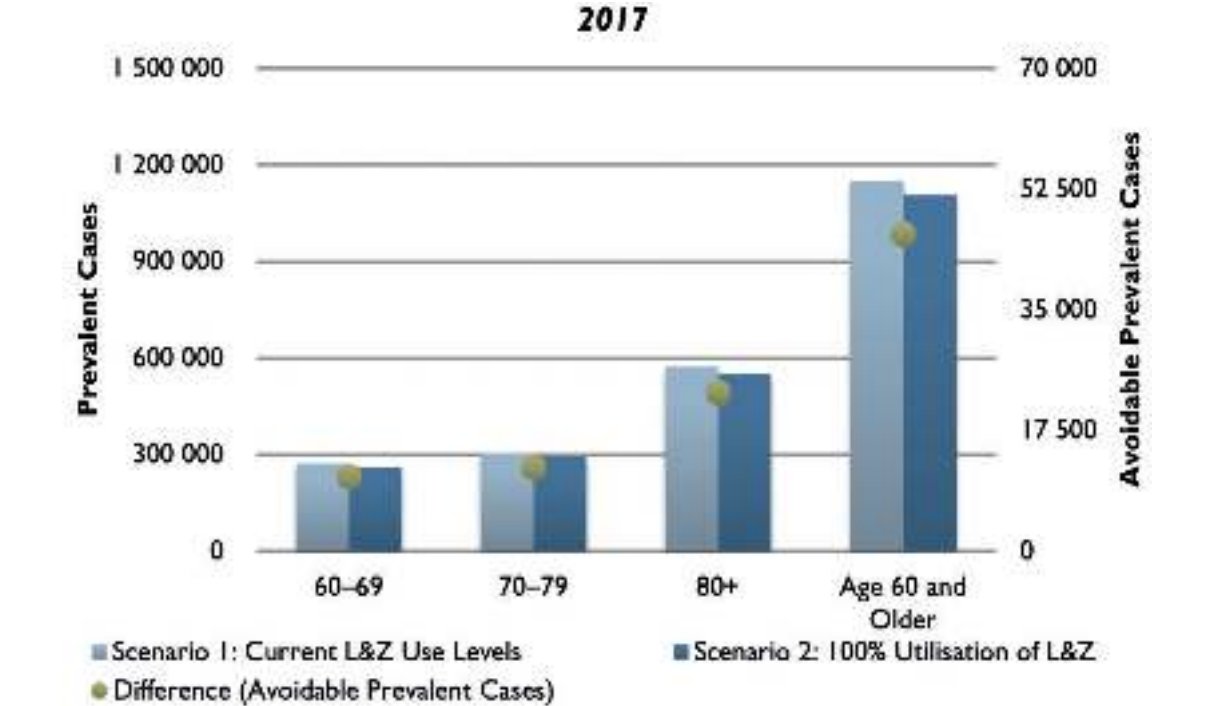
Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 6: Total Potentially Avoidable Prevalent Cases of Low Vision and Blindness in France by Age Cohort, Age 60 and Older, Avoided Prevalent Cases, 2015-2040



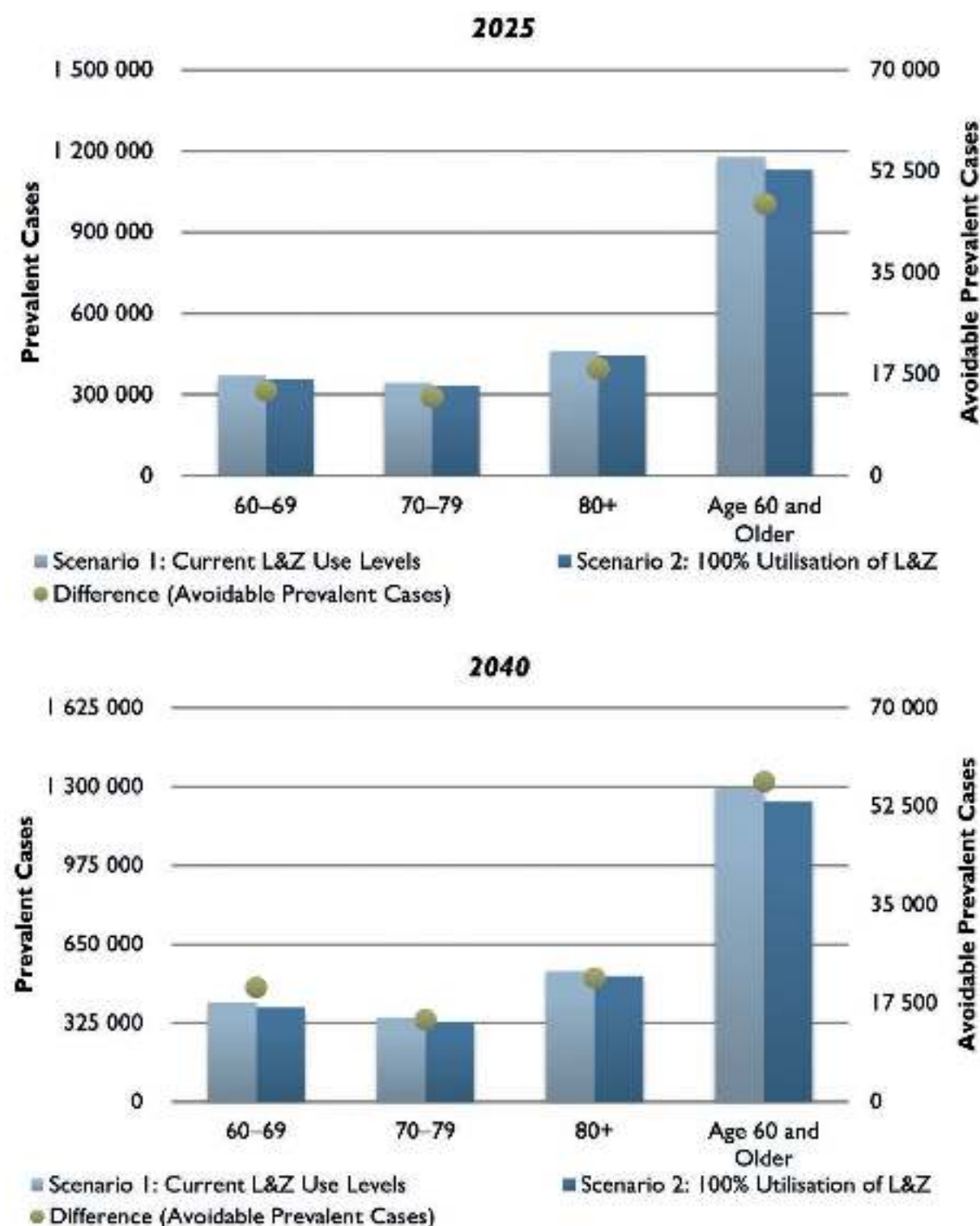
Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 7: Total Prevalent Cases of Low Vision and Blindness in France by Scenario, All Genders and Age Cohorts, France, 2017 and 2025 (part 1)



Source: Frost & Sullivan analysis.

**Chart 7: Total Prevalent Cases of Low Vision and Blindness in France by Scenario, All Genders and Age Cohorts, France, 2017 and 2025 (part 2)**



Source: Frost & Sullivan analysis.

## THE ECONOMIC BENEFITS OF LUTEIN & ZEAXANTHIN SUPPLEMENTS

Once the expected potentially avoidable prevalent cases from use of lutein & zeaxanthin supplements is derived, the potential cost savings and cost-effectiveness of lutein & zeaxanthin intake among a given high risk population can be calculated in a straight forward manner. The potential savings from reduced medical care service utilization and opportunity costs following the reduction in the number of prevalent cases of severe vision impairment and blindness, **S**, that is realisable if the entire target population were to use a lutein & zeaxanthin regimen at supportive intake levels can be expressed as:

$$S = h \times A$$

The term **h** is the expected per prevalent case cost of severe vision impairment and blindness and **A** is the number of possible avoided prevalent cases of severe vision impairment and blindness if everybody in the target population of adults age 60 and older with severe vision impairment and blindness used a lutein & zeaxanthin regimen per year. For the purposes of this case study, we are interested in the total potential cost savings between the extreme scenarios of non-use and 100% use, thus the removal of current users would be necessary to determine the proportion of health benefits already realised by current lutein & zeaxanthin users and the proportion of non-users yet to realise the benefits of lutein & zeaxanthin. An easy way to do this is to observe the population's purchasing behavior through

consumer research and identify only those who have purchased lutein & zeaxanthin. The cumulative net savings achieved over consecutive years can also be calculated by summing the annual output over the indicated years while discounting future years to their present value.

It should be noted that equation 2 is a generalised model that determines the net economic effect of using a given health-enabling nutrient on the odds of a predefined set of event outcomes. Because of the additive nature of the model, one can easily add in additional expected health benefits and costs that are related to the health condition of interest. However, for the purposes of this study, only the cost savings potential due to the hypothesised relationship between lutein & zeaxanthin use and improvements of visual acuity through an increase in macular pigment optical density was assessed. In addition, 100% utilization is a hypothetical maximum utilization rate that is likely not feasible to achieve in practice. Thus, adding a multiplicative weight to **S** to adjust for a more achievable population utilization rate can be applied.

Regarding total potential benefits **S**, had all adults age 60 and older utilised lutein & zeaxanthin daily at supportive intake levels, € 1,717 million in health care system and avoided opportunity cost savings could have been realized. By 2025, € 1,808 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, more than € 2,306 million in savings could be obtained. Chart 8 and Table 11 reports the total potential benefits that could be realized from the use of lutein & zeaxanthin food supplements at supportive intake levels by age cohort and year.

**Chart 8: (S) Expected Avoidable Cost of Vision Impairment in France per Year given 100% utilization, All Adults age 60 and older, All Genders, € Million, France, 2015-2040**



Source: Frost & Sullivan analysis.



Table 11: (S) Expected Avoidable Cost of Vision Impairment in France per Year given 100% utilization by Age Cohort, All Adults age 60 and older, All Genders, € Million, France, 2015-2040

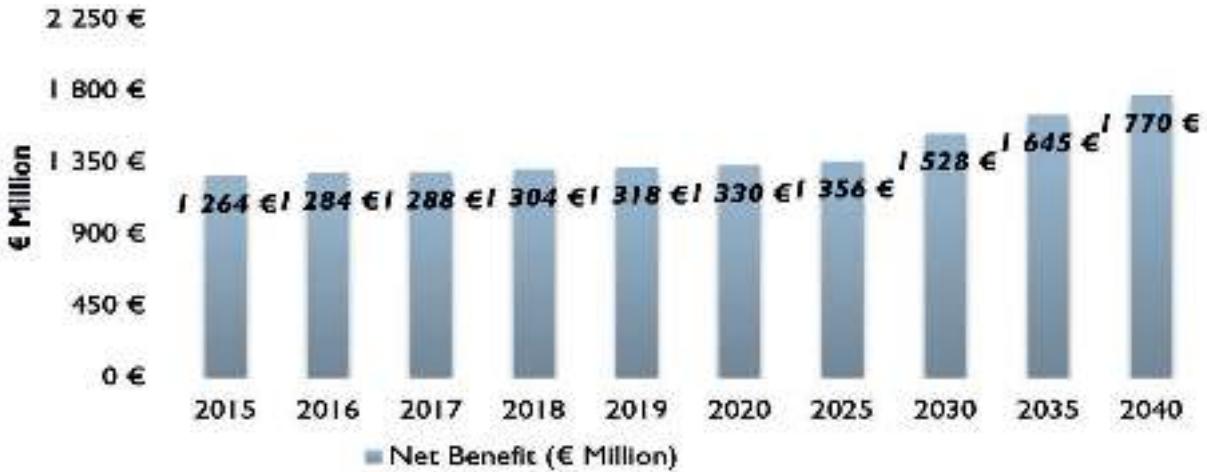
Year	60–69	70–79	80 and older	(S) Total Avoidable Cost of Vision Impairment
2015	194.9 €	386.9 €	1,104.2 €	1,685.9 €
2016	198.5 €	395.2 €	1,118.9 €	1,712.5 €
2017	203.2 €	387.0 €	1,127.1 €	1,717.4 €
2018	208.1 €	387.0 €	1,144.0 €	1,739.0 €
2019	213.1 €	384.9 €	1,159.3 €	1,757.3 €
2020	218.2 €	381.2 €	1,173.7 €	1,773.0 €
2025	245.6 €	334.8 €	1,227.6 €	1,807.9 €
2030	257.2 €	408.9 €	1,371.3 €	2,037.3 €
2035	278.3 €	430.7 €	1,484.8 €	2,193.8 €
2040	300.7 €	453.6 €	1,605.8 €	2,360.1 €

Source: Frost & Sullivan analysis.

Of course, achieving 100% utilization among the entire target end user base (all adults in France age 60 and older) is hypothetical and has a low likelihood of occurring. However, a more achievable utilization rate of 75% of the target user base is closer to realm of possibilities so long as those individuals need therapeutic support are reached.

Had 75% of adults age 60 and older utilised lutein & zeaxanthin daily at supportive intake levels in 2017, € 1,288 million in healthcare system cost savings could have been realized. By 2025, € 1,356 million in net healthcare system and opportunity cost savings could be realized at 75% utilization rates. See Charts 9 for this case study's key findings.

Chart 9: (B) Net Expected Avoidable Cost of Vision Impairment in France per Year and Benefit/Cost Ratio given 100% utilization, All Adults age 60 and older, All Genders, € Million, France, 2015-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

CONCLUSION

Giving the ageing of France's citizens, and the expected rise in vision impairment that is likely to follow, the need for the tools to help manage the burden the consequences of severe vision impairment and blindness grows every day. In addition, the need for tools to support in the prevention of prevalent cases of severe vision impairment will also grow. This case study uncovered that the absolute maximum potential total potential benefits for adults age 60 and older at risk of suffering from severe low vision and blindness from the daily utilization of lutein & zeaxanthin at a supportive intake level of 10 mg of lutein and 2 mg of zeaxanthin can yield € 1,717 million in health care system and avoided opportunity cost savings. By 2025, € 1,808 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, more than € 2,306 million in savings could be obtained. At a more reasonable 75% utilization rate, € 1,288 million in healthcare system cost savings could have been realized in 2017 and € 1,356 million in healthcare system and opportunity cost savings could be realized in 2025.

Based on the results of the systematic review, users of lutein & zeaxanthin will see significant changes to MPOD levels in less than a year which suggests that targeting MPOD levels can help to slow the progression of AMD given the substantiated relationship between MPOD levels and AMD diagnosis.<sup>73, 74</sup> Specifically, Tsika *et al.* 2011 compared the macular pigment optical density (MPOD) of patients with unilateral wet age-related macular degeneration (AMD) with the MPOD of bilateral dry AMD patients and healthy elderly individuals and found that subjects with unilateral wet AMD have significantly higher levels of MPOD in their fellow eye compared with patients with bilateral dry AMD (0.58 versus 0.48,  $p = 0.026$ ).<sup>73</sup> Also, Ozyurt *et al.* found that serum lutein and zeaxanthin levels were significantly higher in control group when compared with wet AMD (Group 1) and dry AMD (Group 2) ( $P = 0.001$  and  $P < 0.001$ , respectively). Maximum MPOD was significantly higher in control group when compared with Group 1 and 2 ( $P = 0.003$ ) and was found to be correlated with the level of AMD (Group 1, 2, and 3;  $r = 0.184$ ,  $P = 0.041$ ).<sup>74</sup>

This research shows that significant healthcare cost savings can be realized through a concerted effort to identify high risk populations, such as seniors at risk of specific non-communicable eye diseases that causes severe vision impairment, and inspire them to use a lutein & zeaxanthin supplement that is shown through the scientific literature to have a significant health benefit to the user. Because a significant portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the users. Society as a whole gains citizens that are relatively less dependent on social services must pay for these extra medical goods and services. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly an age-related disease-attributed event and helping these high risk populations consider lutein & zeaxanthin supplements as an important tool for enhancing their quality of life.

The savings calculations in this analysis are defined as the medical expenditures and opportunity costs most likely to be associated with severe vision impairment and blindness. These estimates do not include a number of additional benefits that could be gained from the use of lutein & zeaxanthin unrelated to eye health. Specifically, the purchase and utilization of lutein & zeaxanthin is required to capture these potential cost savings from avoided prevalent cases of severe vision impairment and blindness. Based on an author review of lutein and zeaxanthin food supplements sold through online retailers throughout the EU and within pharmacies in France, it is expected that the median cost of using lutein and zeaxanthin daily is expected to be approximately € 0.25 per day, or approximately € 91.31 per year per person. Note that lutein and zeaxanthin is often blended with other health ingredients and supplied to final consumers through specialty eye health formulas. Examples of specialty eye health formulas include the AREDS2 formula\* or the many eye health product combinations including lutein and zeaxanthin, omega-3 and different vitamins and minerals.\*\* The annual cost of the daily use lutein and zeaxanthin is expected to grow at inflationary rates through to the year 2025.

\*The AREDS 2 formulation includes 500 mg of vitamin C, 400 IU of vitamin E, 80 mg of zinc, 2 mg of copper, 10 mg of lutein, and 2 mg of zeaxanthin.  
\*\*For the purposes of this cost analysis, niche and outlier products were not included in the calculation of the average cost of a daily lutein and zeaxanthin regimen. Examples of these types of products include supplement products where lutein and zeaxanthin make up a small portion of the finished product's formula and relative to value to other health ingredients.

The cost of lutein and zeaxanthin utilization required to realize the expected benefits by the total target population of all adults age 60 and older at risk of severe vision impairment, **C**, is expected to be € 477 million in 2017 and could reach € 571 million by 2025 given 100% utilization by the target population. The target population considered in this assessment includes all adults aged 60 and over with poor uncorrected vision impairment (logMAR > 0.3). In 2017, it was estimated that nearly 5.3 million people in France were adults aged 60 and over with poor uncorrected vision impairment. Since we are not focused on these potential other benefits, they have been ignored in this specific case study as well. Also, the current model does not follow individual people over time due to data availability limitations. The current model looks at each year as a separate independent scenario analysis and thus average costs and benefits are calculated on an annual basis, which is then adjusted by the time period and cost/price inflation.

Understanding the link between smart prevention and health care cost savings will help key stakeholders, including patients, all physicians and health care professionals, governments, insurance companies and employers make better-informed decisions on the best course of action that minimizes current and future health care costs and maximizes long term potential benefits.

## REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Retrieved at <https://data.oecd.org/pop/population.htm>.
2. Eurostat (2017) Retrieved at [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_and\\_population\\_change\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_and_population_change_statistics).
3. Lafuma, A. J., Brézin, A. P., Fagnani, F. L., Mesbah, M., & Berdeaux, G. H. (2006). Prevalence of visual impairment in relation to the number of ophthalmologists in a given area: a nationwide approach. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 34. <http://doi.org/10.1186/1477-7525-4-34>; OECD.
4. Brézin AP, Lafuma A, Fagnani F, Mesbah M, Berdeaux G. Prevalence and burden of self-reported blindness, low vision, and visual impairment in the French community: a nationwide survey. *Arch Ophthalmol*. 2005 Aug;123(8):1117-24.
5. Defining Visual Impairment. GLOBAL BLINDNESS LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE. Future Learn. Retrieved at <https://www.futurelearn.com/courses/global-blindness/0/steps/5330>.
6. Grassmann F, Fleckenstein M, Chew EY, Strunz T, Schmitz-Valckenberg S, Göbel AP, Klein ML, Ratnapriya R, Swaroop A, Holz FG, Weber BFH (2015) Clinical and Genetic Factors Associated with Progression of Geographic Atrophy Lesions in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS ONE* 10(5): e0126636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126636>.
7. VISUAL STANDARDS ASPECTS and RANGES of VISION LOSS with Emphasis on Population Surveys. Report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology Sydney, Australia, April 2002. Retrieved at <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>.
8. L'état de santé de la population en France Rapport 2017. Page 323.
9. Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, et al. (2013). The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review *BMJ Open* 2013;3:e003471. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003471.
10. Mozaffarieh, M., Sacu, S., and Wedrich, A., (2003) The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: A review based on controversial evidence. *Nutrition Journal*, 2:20, Retrieved at <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-2-20>.
11. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. (2013, January). About Herbs, Botanicals & Other Products - Integrative Medicine. Retrieved February 2016, <http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/about-herbs-botanicals-other-products>.
12. American Optometric Association. Lutein and Zeaxanthin, Retrieved March 2016.
13. Chew, E., et al., (2013). Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *J Am. Med. Assoc.*, 309(19).
14. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. (2013) Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression. AREDS2 Report No. 3, *JAMA Ophthalmol* Dec 5.
15. Retina International. Age-related Macular Degeneration (AMD); Frequently Asked Questions (FAQs). Retrieved March 2016. <http://www.retina-international.org/eye-conditions/retinal-degenerative-conditions/amd/>
16. Liu R, Wang T, Zhang B, et al. (2015) Lutein and zeaxanthin supplementation and association with visual function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:252–258.
17. Shanahan, C. and de Lorimier, R. (2014). Targeted Use of Complementary Medicines: Potential Health Outcomes & Cost Savings in Australia. Frost & Sullivan. Retrieved at [http://www.asmi.com.au/media/14046/final\\_frost\\_sullivan\\_report\\_photocopy\\_ready\\_8\\_oct\\_2014.pdf](http://www.asmi.com.au/media/14046/final_frost_sullivan_report_photocopy_ready_8_oct_2014.pdf)
18. Shanahan, C. and de Lorimier, R. (2013). Smart Prevention—Health Care Cost Savings Resulting the Targeted Use of Dietary Supplement. An Economic Case for Promoting Increased Intake of Key Dietary Complementary medicines as a Means to Combat Unsustainable Health Care Cost Growth in the United State. Frost & Sullivan. <http://www.frost.com/sublib/display-market-insight.do?id=285115104>.
19. Arnold C, Jentsch S, Dawczynski J, Bähr V. Age-related macular degeneration: Effects of a short-term intervention with an oleaginous kale extract—a pilot study. (2013) *Nutrition*. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1412-7. doi: 10.1016/j.nut.2013.05.012.
20. Bone, R.A.; Landrum, J.T.; Cao, Y.; Howard, A.N.; Alvarez-Calderon, F. Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin. (2007) *Nutr. Metab. (Lond.)* 2007, 4, 12.
21. Bone, R.A.; Landrum, J.T. Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters. (2010) *Arch. Biochem. Biophys.* 2010, 504, 50–55.
22. Bovier, E.R.; Hammond, B.R. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. (2015) *Arch. Biochem. Biophys.* 2015, 572, 54–57.
23. Connolly, E.E.; Beatty, S.; Loughman, J.; Howard, A.N.; Louw, M.S.; Nolan, J.M. Supplementation with all three macular carotenoids: Response, stability, and safety. (2011) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011, 52, 9207–9217.
24. Curran-Celentano J, Hammond BR Jr, Ciulla TA, Cooper DA, Pratt LM, Danis RB. Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. (2001) *Am J Clin Nutr*. 2001 Dec;74(6):796-802.
25. Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. (2013) Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:2711–2723.
26. García-Layana, A.; Recalde, S.; Alamán, A.S.; Robredo, P.F. Effects of lutein and docosahexaenoic acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. (2013) *Nutrients* 2013, 5, 543–551.
27. Huang, Y.M.; Dou, H.L.; Huang, F.F.; Xu, X.R.; Zou, Z.Y.; Lu, X.R.; Lin, X.M. Changes following supplementation with lutein and zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (2015) *Br. J. Ophthalmol*. 2015, 99, 371–375.



28. Johnson, E.J.; Chung, H.Y.; Caldarella, S.M.; Snodderly, D.M. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. (2008) *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1521–1529.
29. Kvangsakul, J.; Rodriguez-Carmona, M.; Edgar, D.F.; Barker, F.M.; Köpcke, W.; Schalch, W.; Barbur, J.L. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. (2006) *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 2006, 26, 362–371.
30. Landrum, J.; Bone, R.; Mendez, V.; Valenciana, A.; Babino, D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: A pilot study of the effects on serum and macular pigment. (2012) *Acta Biochim. Pol.* 2012, 59, 167–169.
31. Loughman, J.; Nolan, J.M.; Howard, A.N.; Connolly, E.; Meagher, K.; Beatty, S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. (2012) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 7871–7880.
32. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. (2013) Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1781–1788.
33. Nolan JM, Stack J, O’connell E, Beatty S. The relationships between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. (2007) *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Feb;48(2):571-82.
34. Nolan, J.M.; Loughman, J.; Akkari, M.C.; Stack, J.; Scanlon, G.; Davison, P.; Beatty, S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. (2011) *Vis. Res.* 2011, 51, 459–469.
35. Nolan, J.M.; Power, R.; Stringham, J.; Dennison, J.; Stack, J.; Kelly, D.; Moran, R.; Akuffo, K.; Corcoran, L.; Beatty, S. Enrichment of Macular Pigment Enhances Contrast Sensitivity in Subjects Free of Retinal Disease: okCentral Retinal Enrichment Supplementation Trials–Report 1. (2016) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016, 57, 3429–3439.
36. Richer, S.; Devenport, J.; Lang, J.C. LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. (2007) *Optometry* 2007, 78, 213–219.
37. Trieschmann et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. (2007) *Exp. Eye Res.* 2007, 84, 718–728.
38. van der Made SM1, Kelly ER2, Kijlstra A2, Plat J1, Berendschot TT2. Consuming a buttermilk drink containing lutein-enriched egg yolk daily for 1 year increased plasma lutein but did not affect serum lipid or lipoprotein concentrations in adults with early signs of age-related macular degeneration. (2016) *J Ophthalmol.* 2016;2016:9035745. doi: 10.1155/2016/9035745. Epub 2016 Mar 14.
39. Weigert G, Kaya S, Pemp B, et al. (2011) Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8174–8178.
40. Wolf-Schnurrbusch UE, Zinkernagel MS, Munk MR, Ebner A, Wolf S. Oral Lutein Supplementation Enhances Macular Pigment Density and Contrast Sensitivity but Not in Combination With Polyunsaturated Fatty Acids. (2015) *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Dec;56(13):8069-74. doi: 10.1167/iov.15-17586.
41. Yao, Y.; Qiu, Q.H.; Wu, X.W.; Cai, Z.Y.; Xu, S.; Liang, X.Q. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. (2013) *Nutrition* 2013, 29, 958–964.
42. Roberts JE and Dennison J. (2015) The Photobiology of Lutein and Zeaxanthin in the Eye. *Journal of Ophthalmology*. Volume 2015, Article ID 687173, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/687173>.
43. Obana A, Tanito M, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Bernstein PS. Changes in Macular Pigment Optical Density and Serum Lutein Concentration in Japanese Subjects Taking Two Different Lutein Supplements. *PLoS One.* 2015 Oct 9;10(10): e0139257. doi: 10.1371/journal.pone.0139257.
44. Weigert G, Kaya S, Pemp B, Sacu S, Lasta M, Werkmeister RM, Dragostinoff N, Simader C, Garhöfer G, Schmidt-Erfurth U, Schmetterer L. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 17;52(11): 8174-8. doi: 10.1167/iov.11-7522.
45. Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2013 Jul-Aug;29(7-8): 958-64. doi.
46. Huang YM, Dou HL, Huang FF, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Effect of supplemental lutein and zeaxanthin on serum, macular pigmentation, and visual performance in patients with early age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2015;2015: 564738. doi: 10.1155/2015/564738.
47. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 11;54(3): 1781-8. doi
48. Bovier ER, Hammond BR. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. *Arch Biochem Biophys.* 2015 Apr 15;572: 54-7. doi: 10.1016/j.abb.2014.11.012.
49. Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Nov 29;53(12): 7871-80. doi: 10.1167/iov.12-10690.
50. Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Dec;251(12): 2711-23. doi.
51. Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM. Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11): 2290-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.014.
52. Siah WF, Loughman J, O’Brien C. Lower Macular Pigment Optical Density in Foveal-Involving Glaucoma. *Ophthalmology.* 2015 Oct;122(10): 2029-37. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.028.
53. Richer SP, Stiles W, Graham-Hoffman K, Levin M, Ruskin D, Wrobel J, Park DW, Thomas C. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of zeaxanthin and visual function in patients with atrophic age-related macular degeneration: the Zeaxanthin and Visual Function Study (ZVF) FDA IND #78, 973. *Optometry.* 2011 Nov;82(11): 667-680.e6. doi
54. Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Sep;56(5): 488-96. doi.
55. Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Dec 2;55(12): 8583-9. doi: 10.1167/iov.14-15573.
56. Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Dec;249(12): 1847-54. doi: 10.1007/s00417-011-1780-z.
57. García-Layana A, Recalde S, Alamán AS, Robredo PF. Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2013 Feb 15;5(2): 543-51. doi: 10.3390/nu5020543.

58. Wolf-Schnurrbusch UE, Zinkernagel MS, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S. Oral Lutein Supplementation Enhances Macular Pigment Density and Contrast Sensitivity but Not in Combination With Polyunsaturated Fatty Acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Dec;56(13): 8069-74. doi: 10.1167/iops.15-17586.
59. Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F. The effect of nutritional supplementation on the multifocal electroretinogram in healthy eyes. *Doc Ophthalmol.* 2016 Apr;132(2): 123-35. doi: 10.1007/s10633-016-9532-3.
60. Nolan JM, O'Reilly P, Loughman J, Stack J, Loane E, Connolly E, Beatty S. Augmentation of macular pigment following implantation of blue light-filtering intraocular lenses at the time of cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Oct;50(10): 4777-85. doi: 10.1167/iops.08-3277.
61. Stringham JM, Stringham NT. Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation. *Exp Eye Res.* 2016 Oct;151: 1-8. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.005.
62. Ma L, Dou HL, Huang YM, Lu XR, Xu XR, Qian F, Zou ZY, Pang HL, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Lin XM. Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2012 Oct;154(4): 625-634.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.005.
63. Connolly EE, Beatty S, Loughman J, Howard AN, Louw MS, Nolan JM. Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability, and safety. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Nov 29;52(12): 9207-17. doi: 10.1167/iops.11-17586.
64. Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Apr 1;58(4): 2291-2295. doi: 10.1167/iops.16-21087.
65. Azar G, Quaranta-El Maftouhi M, Masella JJ, Maugé-Faÿsse M. Macular pigment density variation after supplementation of lutein and zeaxanthin using the Visucam® 200 pigment module: Impact of age-related macular degeneration and lens status. *J Fr Ophtalmol.* 2017 Apr;40(4): 303-313. doi: 10.1016/j.jfo.2017.03.005.
66. Merle BMJ, Buaud B, Korobelnik JF, Bron A, Delyfer MN, Rougier MB, Savel H, Vaysse C, Creuzot-Garcher C, Delcourt C. Plasma long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and macular pigment in subjects with family history of age-related macular degeneration: the Limpia Study. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec;95(8): e763-e769. doi: 10.1111/aos.13444.
67. Forte R, Panzella L, Cesarano I, Cennamo G, Eidenberger T, Napolitano A. Epilutein for Early-Stage Age-Related Macular Degeneration: A Randomized and Prospective Study. *Ophthalmic Res.* 2017;58(4): 231-241. doi: 10.1159/000456888.
68. Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Bron A, Merle BMJ, Savel H, Chêne G, Delcourt C, Creuzot-Garcher C. Effect of Dietary Supplementation With Lutein, Zeaxanthin, and  $\omega$ -3 on Macular Pigment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Nov 1;135(11): 1259-1266. doi: 10.1001/jamaophth.135.11.1259.
69. DerSimonian R, Haidich A, Keeney T, Lau J, Vittinghoff E, Altman DG, et al. (2007). Random-effects model for meta-analysis of clinical trials - An update. *Contemporary Clinical Trials*, 28(2): 105-14.
70. Facts About Age-Related Macular Degeneration. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health. Retrieved at [https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts](https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts)
71. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lutein and maintenance of normal vision (ID 1603, 1604, further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Retrieved at <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2716>.
72. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to lutein in combination with zeaxanthin, and maintenance of normal vision (ID 1606) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Retrieved at <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2039>
73. Tsika C, Tsilimbaris MK, Makridaki M, Kontadakis G, Plainis S, Moschandreas J. (2011) Assessment of macular pigment optical density (MPOD) in patients with unilateral wet age-related macular degeneration (AMD). *Acta Ophthalmol.* 2011 Nov;89(7):e573-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02170.x. Epub 2011 Jun 15.
74. Ayhan Ozyurt, Nilufer Kocak, Pinar Akan, Ozlem Gursoy Calan, Taylan Ozturk, Mahmut Kaya, Eyup Karahan, and Suleyman Kaynak. (2017) Comparison of macular pigment optical density in patients with dry and wet age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Jun; 65(6): 477-481. doi: 10.4103/ijo.IJO\_365\_16.
75. Mariá C. Puell, Catalina Palomo-Alvarez, Ana R. Barrio, Fernando J. Gómez-Sanz and Mariá Jesu's Pérez-Carrasco. Relationship between macular pigment and visual acuity in eyes with early age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: e298-e303.



### 3. Glucosamine et chondroïtine : un intérêt majeur pour les articulations



#### PAROLE D'EXPERTS

Extraits. Retrouvez l'intégralité de cet édito sur [www.synadiet.org](http://www.synadiet.org)



#### Pr Yves HENROTIN

Directeur de l'unité de recherche sur  
l'os et le cartilage, Université de Liège

En France, en 2018, la prévalence de l'arthrose dans la population totale était de 8,7%, ce qui représentait 5,8 millions d'individus.<sup>1</sup> L'arthrose est une maladie sévère qui affecte fortement la qualité de vie et la santé des personnes touchées, plus particulièrement celles des seniors. Récemment, il a été établi qu'avoir un diagnostic radiologique d'arthrose, surtout avant l'âge de 40 ans, augmente fortement le risque de mourir d'une pathologie cardio-vasculaire, rénale ou encore du diabète.<sup>2</sup> Dans l'hexagone, chaque année, 200 000 personnes sont hospitalisées à cause de l'arthrose.<sup>3</sup>

En 2017, le coût total annuel de cette maladie était de 12 milliards d'euros. Il sera de 21,2 milliards en 2040. Dès lors, il est très important de prévenir la pathologie, de la dépister précocement et de mettre rapidement en place un traitement. Actuellement, le traitement de première ligne de l'arthrose est souvent la prise d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, alors qu'il est admis que la prise prolongée ou récurrente de ces médicaments est liée à des effets secondaires sévères.<sup>4-6</sup>

Les recommandations établies par des sociétés médicales et/ou scientifiques sont en effet unanimes : il faut limiter leur utilisation ! Il est donc

primordial de recourir à des alternatives pour gérer les symptômes des patients arthrosiques. Parmi celles-ci, il y a les Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente (AASAL ; p.ex. glucosamine, chondroïtine, insaponifiables d'avocat et de soja...) et les compléments alimentaires (ex. : curcumine...). La chondroïtine et la glucosamine sont commercialisées dans la plupart des pays européens, à la fois comme médicament et comme complément alimentaire.<sup>7</sup> Elles sont présentées comme pouvant contribuer au confort articulaire. Elles connaissent une grande notoriété, le nombre de boîtes vendues en France étant estimé à près de 1 million par an.<sup>8</sup> Il était ainsi nécessaire de tenter d'évaluer leur impact économique. C'était l'objectif de l'étude médico-économique commanditée par Synadiet (Syndicat National des compléments alimentaires) et réalisée par Frost & Sullivan (société de conseil spécialisée dans les études et analyses de marché). Les résultats de cette étude sont édifiants. Ils indiquent qu'en 2017 le bénéfice potentiel total de l'utilisation à titre préventif de glucosamine et/ou de chondroïtine, en supposant que 100% des adultes à risque consomment ces produits, aurait été de 1,646 millions d'euros. D'ici 2025, le système de santé pourrait par conséquent économiser 2,049 millions d'euros, et jusqu'à 3 169 millions d'ici 2040. Bien évidemment,

ces résultats sont hypothétiques, mais ils n'en demeurent pas moins interpellants. Cependant, ils doivent être pris avec précaution, car ces molécules ne sont pas sans effet secondaire. Récemment, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) a émis un avis (Saisine n° « 2015-SA-0069 » <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2015SA0069.pdf>) relatif aux risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate.<sup>7</sup> Les effets les plus déclarés sont des troubles hématologiques (comme un purpura thrombopénique et une perturbation de l'INR –International Normalized ratio), gastroentérologiques (troubles digestifs et douleur abdominale, par exemple), hépatiques (principalement des hépatites) et dermatologiques (notamment des éruptions cutanées et des prurits). L'expertise a mis en évidence l'existence de populations spécifiques pour lesquelles la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate présente un risque. Ainsi, la consommation de ces molécules est déconseillée chez les

personnes (pré)diabétiques, asthmatiques, traitées par anti-vitamine K, présentant une allergie alimentaire aux crustacés ou aux insectes ainsi que chez celles dont l'alimentation est contrôlée pour le sodium, le potassium et/ou le calcium.

Enfin, cette recherche montre également l'importance d'identifier les populations à haut risque de développer une arthrose, afin de leur recommander la prise à titre préventif d'un traitement capable d'interagir avec la maladie comme la glucosamine et/ou la chondroïtine.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent l'impact économique positif d'une action préventive basée sur la prise journalière de glucosamine et de chondroïtine. Cependant, le lecteur doit garder à l'esprit que ces résultats sont purement théoriques et obtenus sur base d'hypothèses dont certaines doivent encore être vérifiées. Par exemple, l'impact de ces molécules sur l'incidence et l'évolution de l'arthrose doit être vérifié par des études indépendantes de l'industrie pharmaceutique.

# THE HEALTH AND ECONOMIC BENEFITS OF USING GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN SUPPLEMENTS IN FRANCE

## Contents

RÉSUMÉ	71
ABSTRACT	72
INTRODUCTION	72
THE BENEFITS OF GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	79
HEALTH BENEFIT META-ANALYSIS	79
THE ECONOMIC BENEFITS OF GLUCOSAMINE & CHONDROITIN SUPPLEMENTS	89
CONCLUSION	93
REFERENCES	93
APPENDIX	97

### RÉSUMÉ

Le vieillissement de la population Française et ses conséquences sur l'augmentation de la prévalence de l'arthrose ont intensifié les attentes pour de nouvelles solutions aidant à mieux gérer ces problèmes de santé. Cette étude montre que le bénéfice potentiel total de l'utilisation de glucosamine et/ou de chondroïtine à des doses de 1500mg et 1200mg respectivement, par des adultes risquant de souffrir d'arthrose, peut atteindre 2.531 millions d'euros d'économies pour le système de santé, cela en prenant en compte d'autres coûts associés. D'ici 2025, le système de santé pourrait économiser 3,101 millions d'euros, et jusqu'à 4,711 millions d'ici 2040. Cette étude montre en outre que des gains significatifs peuvent être réalisés grâce à un

effort concerté d'identification des populations à risques comme les personnes âgées ayant des problèmes articulaires causant de l'arthrose, et d'incitation à utiliser des compléments alimentaires en glucosamine et/ou chondroïtine, reconnus à travers la littérature scientifique pour leur impact sur la santé articulaire. Une part significative des bénéfices est réalisée sous forme de dépenses évitées et de coûts associés érudés, et la majorité des gains sera donc réalisée par les utilisateurs. Ces bénéfices économiques potentiels pourront se réaliser via l'identification proactive des populations présentant les risques les plus élevés de connaître un accident lié à la maladie et en aidant ces populations à mieux comprendre l'intérêt de la glucosamine et/ou de la chondroïtine pour améliorer leur qualité de vie.



ABSTRACT

The burden and consequences of osteoarthritis grows every day in France giving the ageing of its citizens, which means that the need for the tools to help manage osteoarthritis is expected to rise. This case study uncovered that the absolute maximum total potential benefits for all adults at risk of suffering from osteoarthritis from the daily utilization of glucosamine and/or chondroitin at a supportive intake level of 1500 mg of glucosamine and 1200 mg of chondroitin could have yielded € 2,531 million in health care system and avoided opportunity cost savings in 2018. By 2025, € 3,101 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, up to € 4,711 million in savings could be obtained.

This research shows that significant healthcare cost savings can be realized through a concerted effort to identify high risk populations, such as seniors at risk of specific joint conditions that cause osteoarthritis, and inspire them to use a glucosamine and/or chondroitin supplement that is shown through the scientific literature to have a significant health benefit to the user. Because a portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the users. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly disease-attributed event and helping these high-risk populations consider glucosamine and/or chondroitin supplements as an important tool for enhancing their quality of life.

Table 1: Total Population of France by Age Cohort - All Genders, Millions of People, 2015-2040

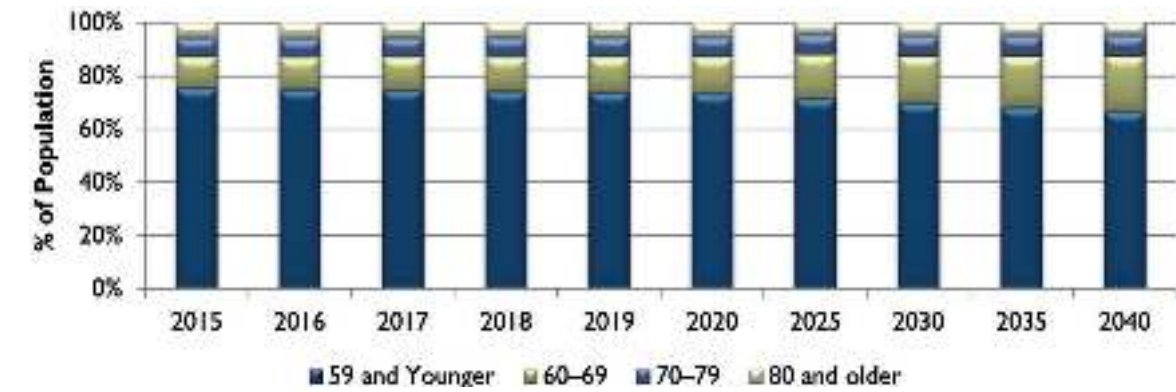
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	50.17	50.04	50.04	50.03	50.03	50.02	50.00	49.99	49.98	49.96
60-69	7.78	8.01	8.32	8.65	8.99	9.34	11.33	12.51	14.03	15.56
70-79	4.65	4.74	4.81	4.88	4.95	5.03	5.42	5.43	5.62	5.81
80 and older	3.85	3.94	3.82	3.79	3.73	3.67	3.08	3.60	3.63	3.66
Total Population	66.45	66.73	66.99	67.35	67.70	68.06	69.83	71.53	73.26	74.99

Source: OEDC and EuroStat.

INTRODUCTION

Much like the rest of the European Union, France is increasingly burdened by the growing cost of health care. Increase in health care costs is primarily driven by the increasing average age of France's citizens. Over 17 million people in France are age 60 and older in 2018, or over 25% of the total French population according to the European Commission and by 2030, this proportion will grow to over 30% of the French population and approach one-third of the population by 2040.<sup>1, 2</sup> The consequences of this growing burden on public care systems includes the increasing cost for the health care system in terms of care, consultations, medicines, home care help, within the limits of what will be reimbursed. Growth in the demand for public options may lead to a compromise in medical service quality, medical service dissatisfaction, and an overall lack of care for some citizens. The rest of the burden is related to ensuring mobility options and tolerable living comfort which is complicated for this target population whose income level is limited or even decreasing. Specifically, seniors will decreasingly struggle to afford the cost of medical services that goes beyond what the nation is able to provide through public health insurance and post-retirement living costs, especially if they suffer from a chronic condition but may not be addressable using traditional medical services. See Table 1 and Chart 1 for details on France current and future population levels by age cohort.

Chart 1: Share of Total Population by Age Cohort, France, %, 2015-2040



Osteoarthritis (OA) is a major health condition that is expected to grow in prevalence in France as the nation grows older. Based on a review of the most recent studies that monitored the prevalence of OA in France and the most current population size estimates from the European commission, it is expected that 5.8 million individuals have some form of OA in 2018 where each individual prevalent case requires medical and non-medical goods and services that goes beyond what is required among those individuals with healthy joints.<sup>3-6</sup> Eighty percent (80%) of prevalent cases of are over the age of 60 and similar to osteoporosis; the burden of OA disproportionately affects females more compared to males, most likely due to females living longer and as side effect of menopause.<sup>3, 6</sup> Among the OA population cohort, many face a high chance of a significant OA-attributed event

requiring costly treatment and hospitalization. In 2018, it is expected that nearly 200 thousand hospitalizations attributed to OA of the hip or the knee will occur in France, with each of these cases typically requiring costly hip or knee replacement surgery.<sup>6</sup> Specifically, the average cost in France for a hip OA-attributed hospitalization was 10,876 € in 2017 and a knee OA-attributed hospitalization was 10,876 € during the same period.<sup>3, 6</sup> By 2040, it is expected that over 7.2 million people in France will suffer from OA corresponding to 245 thousand hospitalizations assuming that current population and technology trends remain relatively constant. See Tables 2 and 3 and Chart 2 for details on prevalence of OA in France by age cohort and Table. For hospitalization descriptive statistics see Table 4 and Chart 3.

Table 2: Total Prevalence of Osteoarthritis in France by Age Cohort - All Genders, Millions of People

Total Osteoarthritis										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	1.83	1.83	1.83	1.84	1.84	1.84	1.84	1.85	1.86	1.86
60-69	1.37	1.41	1.47	1.53	1.59	1.65	2.00	2.21	2.48	2.75
70-79	1.05	1.07	1.08	1.10	1.12	1.13	1.22	1.22	1.27	1.31
80 and older	1.39	1.42	1.38	1.36	1.35	1.32	1.11	1.30	1.31	1.32
Total Population	5.64	5.73	5.77	5.83	5.89	5.94	6.18	6.58	6.91	7.24

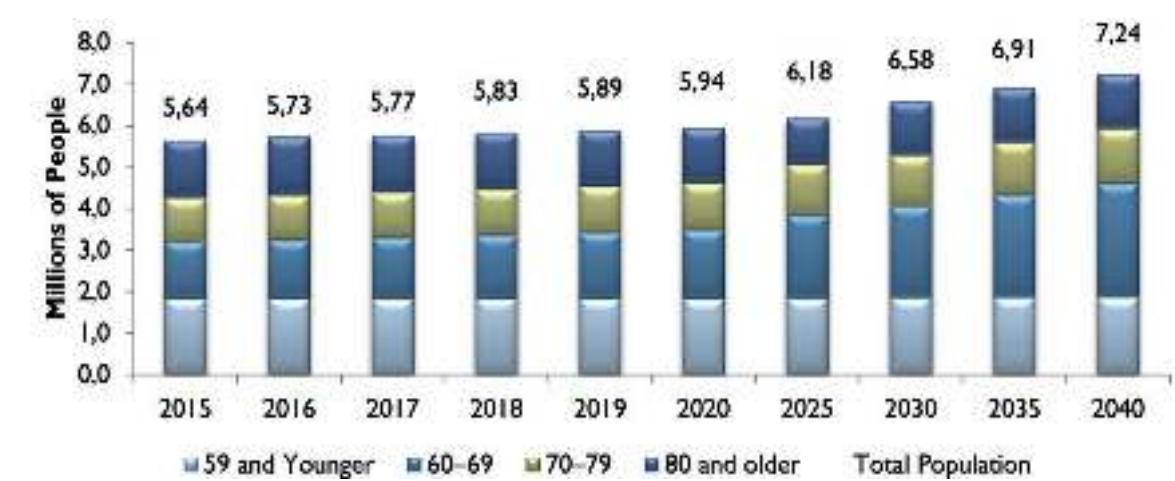
Source: Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 and Frost & Sullivan analysis.



Table 3: Population Risk of Osteoarthritis: % Prevalence of Osteoarthritis in France by Age Cohort - All Genders, % of Total Population

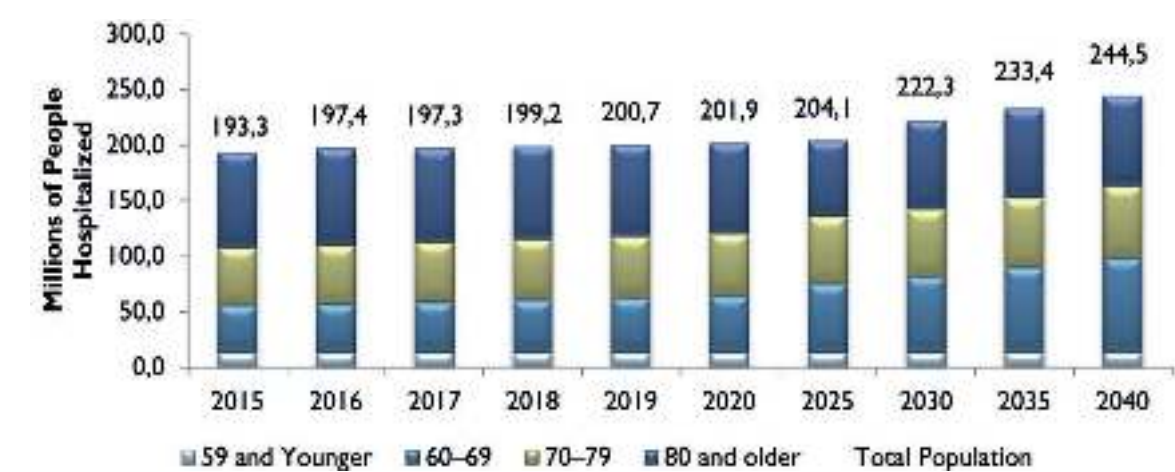
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%	3.7%
60-69	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%	17.7%
70-79	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%	22.5%
80 and older	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%	36.0%
Total Population	8.5%	8.6%	8.6%	8.7%	8.7%	8.7%	8.8%	9.2%	9.4%	9.7%

Chart 2: Total Prevalence of Osteoarthritis in France by Age Cohort - All Genders, Million People, 2015-2040



Source: Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 and Frost & Sullivan analysis.

Chart 3: Total Number of Hospitalizations Attributed to Osteoarthritis in France by Age Cohort and OA Type - All Genders



Source: Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 and Frost & Sullivan analysis.

Table 4: Total Number of Hospitalizations Attributed to Osteoarthritis in France by Age Cohort and OA Type - All Genders, Million People, 2015-2040

Osteoarthritis Knee Hospitalizations										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	6.42	6.42	6.42	6.42	6.43	6.43	6.45	6.47	6.49	6.52
60-69	20.42	21.03	21.86	22.71	23.61	24.53	29.75	32.85	36.85	40.85
70-79	25.10	25.57	25.95	26.34	26.73	27.14	29.23	29.30	30.33	31.37
80 and older	41.37	42.25	41.02	40.66	40.08	39.35	33.07	38.66	38.97	39.27
Total Population	93.31	95.27	95.25	96.14	96.85	97.45	98.50	107.28	112.65	118.01

Osteoarthritis Hip Hospitalizations										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	7.0	7.0
60-69	21.9	22.5	23.4	24.3	25.3	26.3	31.9	35.2	39.5	43.8
70-79	26.9	27.4	27.8	28.2	28.7	29.1	31.3	31.4	32.5	33.6
80 and older	44.3	45.3	44.0	43.6	43.0	42.2	35.4	41.4	41.8	42.1
Total Population	100.0	102.1	102.1	103.0	103.8	104.5	105.6	115.0	120.7	126.5

Total Osteoarthritis Hospitalizations										
Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.4	13.4	13.5	13.5
60-69	42.3	43.6	45.3	47.1	48.9	50.8	61.6	68.1	76.4	84.6
70-79	52.0	53.0	53.8	54.6	55.4	56.2	60.6	60.7	62.8	65.0
80 and older	85.7	87.5	85.0	84.2	83.0	81.5	68.5	80.1	80.7	81.4
Total Population	193.3	197.4	197.3	199.2	200.7	201.9	204.1	222.3	233.4	244.5

Source: Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 and Frost & Sullivan analysis.

Focus on Osteoarthritis Risk Markers and Diagnostic Assessments

As the burden of OA has grown, so have the efforts by physicians and researchers to identify antecedent biomarkers and other risk factors in order to develop optimal treatments and disease management regimens. Researchers have tended to focus on three main categories of biomarkers and other risk factors that are less consistently found across the trials and publications including pain, physical activity, and more recently joint space width. Pain is the most observed and studied biomarker related to OA

and there are a number of tests that measure absolute levels of pain that is attributed to the consequences of OA. For example, the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) assesses pain, stiffness, and physical function in patients with hip and/or knee OA.<sup>10</sup> The WOMAC consists of 24 items divided into 3 subscales including pain during walking, using stairs, in bed, sitting or lying, and standing, stiffness after first waking and later in the day, and physical function during common daily activities including stair use, rising from sitting, standing, bending, walking, and getting in/out of a car.<sup>10</sup> Another pain evaluation technique is the Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM) which includes 25 questions divided into



the four categories - pain and stiffness in knees, condition in daily life, general activities, and health conditions.<sup>11</sup> Subjects answer questions using a 5-point Likert scale and each answer is scored with points ranging from 0 (absent or mild symptoms) to 4 (most severe symptoms). A previous study confirmed the superiority of the JKOM scale for evaluating the disability of Japanese patients with knee OA compared with the WOMAC and VAS pain scales.<sup>11, 12</sup> Other pain level assessments used in the OA treatment literature include 100 mm visual analogue scale (VAS) and the Lequesne Index.<sup>13</sup>

Joint Space Narrowing (JSN) or Joint Space Widening (JSW) is a more direct means to measure the progression (or regression) of severe cases of OA.<sup>14</sup> The space between the femur, or thighbone, and the tibia, or shinbone, on X-ray views represents the overall thickness of the joint cartilage surfaces of each opposing bone as they articulate, or come into contact with one another.<sup>14</sup> As this cartilage wears down over time, and as part of the degenerative process associated with arthritis, this space begins to narrow, meaning higher likelihood of bone-on-bone contact and friction which in turn increases likelihood of debilitating pain.<sup>14</sup>

**The Economic Burden of Osteoarthritis**

The economic burden of OA bore by French society as a whole and by each individual is immense. Based on the work of Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 , the “L’état de santé de la population en France Rapport 2017” and author analysis, the economic burden of OA is composed of three cost components – direct cost of hospitalization attributed to OA, direct cost attributed to OA disease (pain) management regimens, and the indirect costs of OA attributed to lost productivity (due to lower on-the-job productivity due to pain and mobility distractions, lost work days

due to being out on sick leave, or early than planned retirement).<sup>3-6</sup> It is expected that the annual average cost of OA management per prevalent case in France in 2018 is € 1,677 which includes the direct cost of general practitioner (GP) consultation and the direct cost of drugs bore by both the healthcare system and the individual and the additional indirect opportunity cost due to loss productivity and costs related to lifestyle modifications due to disability.<sup>3, 6</sup> It is expected that indirect opportunity cost due to loss productivity and costs related to lifestyle modifications due to disability accounts for half of the total cost of OA disease management.<sup>3, 6</sup>

On top the cost of OA management, is the added cost of long-term hospitalization if the severity of OA requires a joint replacement surgery. As stated previously, it is expected that nearly 200 thousand hospitalizations attributed to OA of the hip or the knee will occur in France in 2018 and the average cost of a hip OA-attributed hospitalization and a knee OA-attributed hospitalization was 10,876 € and 12,919 € in 2017, respectively.<sup>3</sup> The certainty-equivalent (CE) cost of a hip OA-attributed hospitalization and a knee OA-attributed hospitalization was 193 € and 213 € in 2017, respectively, for each prevalent case of OA in France.\* Thus the total expected cost burden of OA per prevalent case is a total of 2,083 € in 2017 and this cost is expected to grow at an inflationary compound annual rate of 1.5%.<sup>3</sup> Consequently, it is found that the total annual cost of OA in France was €12.0 billion in 2017 and is expected to reach € 21.2 billion by 2040 given current population growth rates and per unit cost growth at the typical rate of price inflation of 1.5% through the forecast period. See Tables 5, 6, and 7 and Charts 4 and 5 for a detailed description of the cost components of OA and the total population cost forecast of OA to 2040.

\*Certainty equivalence is the “guaranteed” cost that someone would pay rather than taking a chance on a higher, but uncertain, cost. To put it another way, the certainty equivalent is the hypothetical amount of money a person at risk of experiencing a costly event would pay to that would yield the same exact expected utility as a given risky asset with absolute certainty, and represents the opportunity cost of risk. In the case of the cost of a hip OA-attributed hospitalization, the certainty-equivalent cost (193 €) is calculated as 10,876 € x Risk of a OA-attributed Hospitalization among the target population of OA prevalent cases (1.77% of prevalent cases of OA will need Hip replacement surgery). In the case of the cost of a knee OA-attributed hospitalization, the certainty-equivalent cost (213 €) is calculated as 12,919 € x Risk of a OA-attributed Hospitalization among the target population of OA prevalent cases (1.65% of prevalent cases of OA will need Hip replacement surgery).

Table 5: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Osteoarthritis in France per Subject and Hospitalization, Segmentation by Cost Type, France, 2017

Metric	OA	Cost Type
Annual Average Cost of OA Management per Prevalent Case	1,677 €	--
GP Consultation, Cost to Healthcare System	7.1%	Direct
Drug, Cost to Healthcare System	22.5%	Direct
GP Consultations, Cost to Individual	3.0%	Direct
Drugs, Cost to Individual	17.4%	Direct
Indirect (Opportunity Cost due to Loss Productivity and Costs Related to Lifestyle Modifications due to Disability)	50.0%	Indirect
Cost of Osteoarthritis Hip Hospitalization	10,876 €	Direct
Cost of Osteoarthritis Knee Hospitalization	12,919 €	Direct
Certainty Equivalent Cost of Osteoarthritis Hip Hospitalization per Prevalent Case	193 €	Direct
Certainty Equivalent Cost of Osteoarthritis Knee Hospitalization per Prevalent Case	213 €	Direct
Expected OA Cost Burden per Prevalent Case	2,083 €	

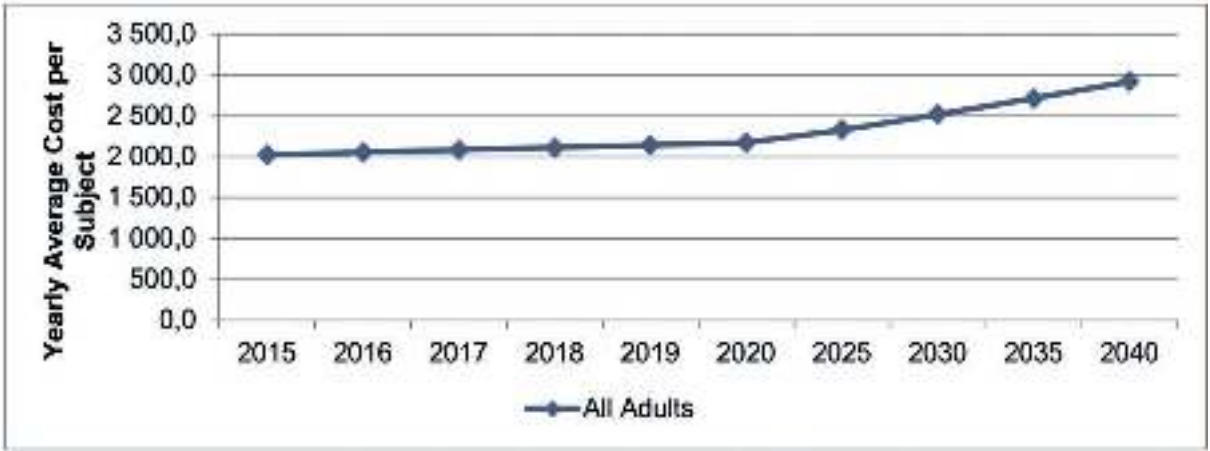
Source: Bertin et al. 2014, Le Pen et al. 2005 and Frost & Sullivan analysis.

Table 6: Total Expected OA Cost Burden per Prevalent Case, Forecast to 2040, France, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
All Adults	2,022.0	2,054.4	2,082.9	2,113.5	2,144.1	2,174.9	2,330.6	2,521.2	2,716.1	2,926.0
Cost Growth		1.60%	1.39%	1.47%	1.45%	1.44%	7.16%	8.18%	7.73%	7.73%

Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 4: Total Expected OA Cost Burden per Prevalent Case, Forecast to 2040, France, 2015-2040



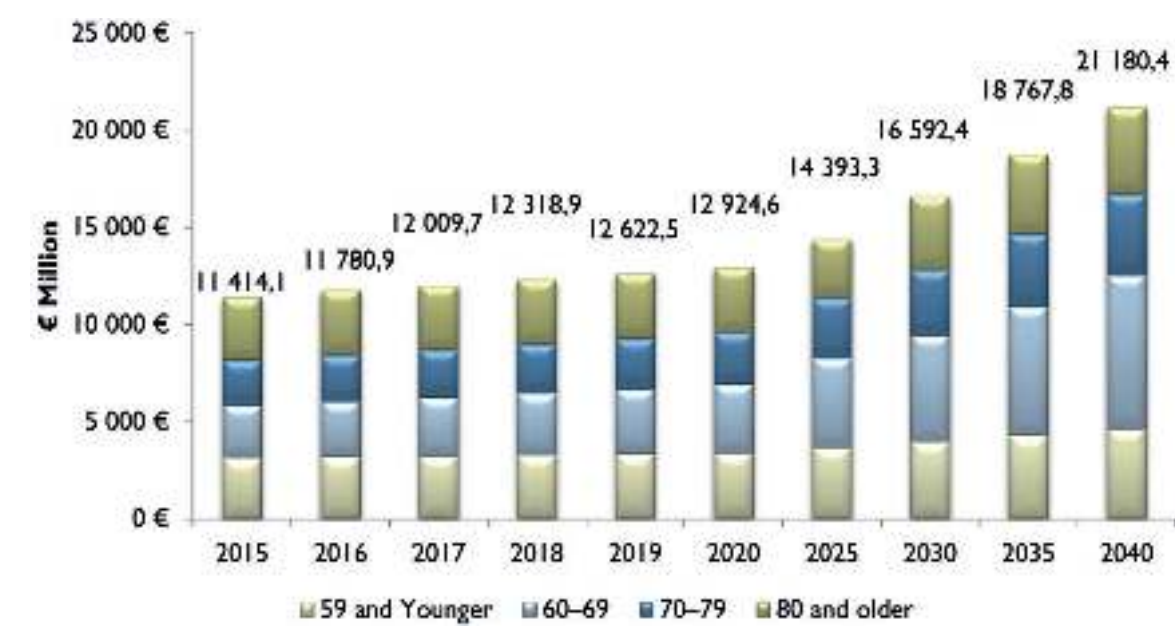
Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 7: Total Population Costs of Osteoarthritis, € Billion, France, 2015-2040

Year	59 and Younger	60-69	70-79	80 and older	Total Population
2015	3,138.5	2,722.9	2,305.3	3,247.4	11,414.1
2016	3,185.0	2,846.2	2,383.0	3,366.7	11,780.9
2017	3,234.6	3,002.4	2,455.0	3,317.7	12,009.7
2018	3,285.0	3,167.2	2,529.2	3,337.5	12,318.9
2019	3,336.2	3,341.0	2,605.7	3,339.6	12,622.5
2020	3,388.3	3,524.4	2,684.4	3,327.5	12,924.6
2025	3,661.5	4,603.5	3,115.4	3,012.9	14,393.3
2030	3,957.8	5,477.2	3,363.4	3,794.1	16,592.4
2035	4,277.5	6,618.9	3,751.5	4,119.9	18,767.8
2040	4,623.0	7,904.4	4,179.6	4,473.3	21,180.4

Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 5: Total Population Costs of Osteoarthritis, € Million, France, 2015-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

In this case study, it was hypothesized that if a glucosamine and/or chondroitin regimen was taken at the same preventive levels as used in the clinical research among a target population at risk of suffering from OA, there would be a cost savings to the health care system associated with avoided medical and non-medical costs

and lost opportunity costs related to long-term disability. In other words, using glucosamine and/or chondroitin supplements in certain cases to enhance overall joint health would also reduce the associated medical costs. The objective of this case study is to determine the potential health and net economic savings that

could be realized given the use of a glucosamine and/or chondroitin supplement in terms of delivering therapeutic relief to users a potential reduction in the dependency on more expensive OA management regimens. The objectives of this evidence-based cost savings study include:

- A critical review of the research literature which shows an association between glucosamine and/or chondroitin supplement intake and a change in expected OA risk factors levels; and then
- To determine the potential net health care cost savings that could be realized as a result of therapeutic relief from glucosamine and/or chondroitin supplements of a target population as measured by a change in a range of OA risk factor variables.

THE BENEFITS OF GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN

Glucosamine and chondroitin constitute the most well-known ingredients for joint health. Over 70 percent of joint health supplements and functional foods launched contained a combination of these ingredients. Because both glucosamine and chondroitin are structural components of cartilage, these two ingredients are widely and often paired together in finished supplement products because both ingredients are expected to have similar and synergistic therapeutic benefits on joints. Thus, the recent scientific research often explores the potential efficacy of the combined products, though significant research is available that tests the efficacy of each ingredient on its own and independent of the other ingredient. The key raw materials for the production of joint health ingredients include marine based substances such as chitin derived from shellfish (for glucosamine) and cartilage from bovine, avian, marine or porcine sources (chondroitin).<sup>15</sup> Glucosamine is the most established ingredient in the joint health category. It plays a critical role in the maintenance and regeneration of cartilage. There are two types of glucosamine, glucosamine hydrochloride (GAH) and glucosamine sulphate potassium chloride.<sup>15</sup> Many clinical studies reviewed in this case study tested the intake of 1,500 mg of GAH per day for optimal results which is also reflected in the formulations of current products in the marketplace.<sup>25, 31, 33, 39, 41 45, 47, 48, 50, 51</sup>

Glucosamine is largely available in powder form, however, liquid form of the ingredient is also available. Chondroitin sulphate is widely used in joint health supplements and plays a critical role in improving the elasticity and function of cartilage. Based on a review of literature on the link between the use of glucosamine and/or chondroitin and joint health outcomes (See Health Benefit Meta-Analysis section) of these pinnacle studies, OA patients who use glucosamine and/or chondroitin supplements at a typical dose size of 1,500 mg of glucosamine and/or 800 to 1,200 mg of chondroitin experienced a positive health impact such as less joint space widening or less joint pain when compared to a placebo group. The Directorate-General for Competition, Consumer Affairs and Fraud Control (DGCCRF) indicates that the recommended regime size in France should be 5% lower than the pharmacological dose which is 1100 mg for glucosamine and 950 mg for chondroitin.<sup>58</sup> These results imply that the group of glucosamine and/or chondroitin users would also bear less disease management costs.

HEALTH BENEFIT META-ANALYSIS

This case study explores the possible direct economic benefit that could be expected from the daily use of glucosamine and/or chondroitin at supportive intake levels in order to achieve a therapeutic effect on the burden of OA on target population. Furthermore, this case study deduces the expected financial benefits for people with reduced OA-attributed complications using glucosamine and/or chondroitin supplements and provides the expected economic benefit equivalent for healthcare payer decision makers in France including the government and general practitioners. The health economic analysis presented in this case study is based on the assessment of various health (and associated cost) scenarios and determines the difference between scenarios to derive the potential savings, or loss, that occurs if one scenario of prevalent cases of OA occurred versus another.<sup>17, 18</sup> The benefits considered in this model are avoided direct medical expenditures related to avoided OA-attributed medical care service utilization and the avoided loss of opportunity costs in the forms of lost income to the sufferer and care givers. The result of these potential healthcare



savings provides an economic indication of the monetary benefits the user of glucosamine and/or chondroitin supplements can yield for all of society through medical cost reduction and increased productivity.

The state of the science of the OA-related health benefits from using glucosamine and/or chondroitin is nearly four decades long. However, the heterogeneity of research design, sample population definitions, tested end points adopted by researchers in this field has made it difficult to compare and aggregate the findings of this body of literature into a single expected impact on the health and wellness of its respective user. Even so, analysts at Frost & Sullivan conducted a detailed systematic review in order to identify a representative body of science that tests for a relationship between glucosamine and/or chondroitin use and the realization of an effect on a biomarker and/or risk factor that reflects the individual burden of OA.

From March through July of 2018, Frost & Sullivan conducted a rigorous systematic review of the scientific literature using Boolean logic-based searches on PubMed and Medline using the key words "Glucosamine", "Chondroitin", "osteoarthritis", "disease" and related synonyms. The goal was to be as inclusive and exhaustive as possible at this first stage. 78 studies were initially identified. Then, Frost & Sullivan analysts used objective selection criteria to review abstracts and entire studies to eliminate unqualified studies from the initial long list to arrive at a shorter list of 37 studies. The study selection criteria include:

1. Studies that included glucosamine and chondroitin, glucosamine only, or chondroitin only as the experimental regimen of interest;
2. Human studies in adults only. Animal studies and studies involving children were omitted;
3. Studies with cohorts burdened by other pathologies or conditions were omitted;
4. Randomised controlled trials were selected for the final analysis in order to capture change in effect between users and non-users of the regimen;
5. Studies that tested the hypothesised relationship between glucosamine and/or chondroitin consumption and any specific joint disease biomarker such as joint space narrowing/widening levels, pain, physical activity, and mobility. Difference in self-reported and/or

observed pain is the most prevalent biomarker tested in the glucosamine and/or chondroitin literature.

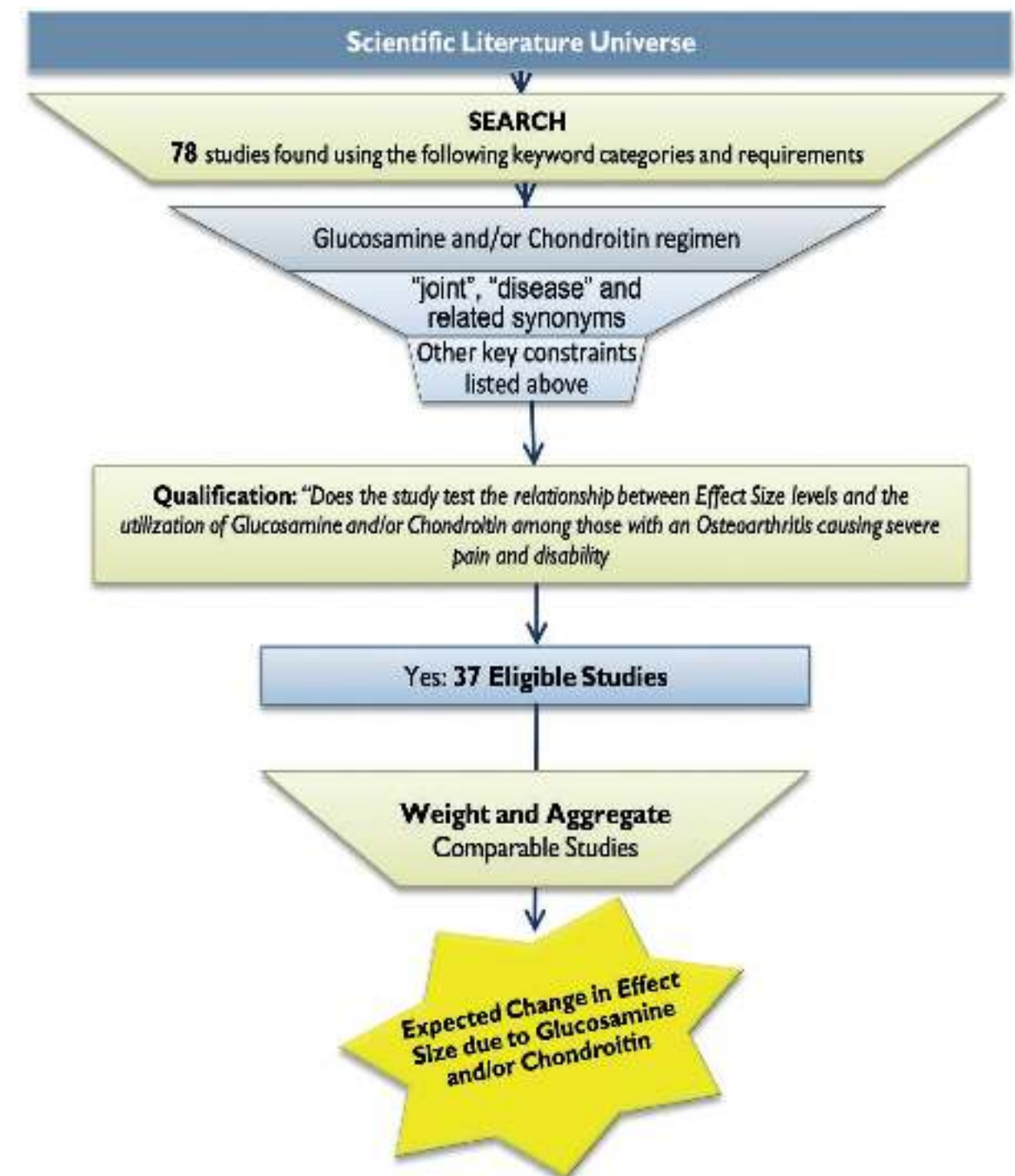
From here, Frost & Sullivan analysts evaluated the 37 studies that tested the direct relationship between effect size levels and the utilization of glucosamine and/or chondroitin. These 37 qualified studies represent nearly 40 years of scientific research testing the relationship between higher glucosamine and/or chondroitin intake and the impact on pain, mobility and physical activity, and observable changes in space widths in osteoarthritic joints. Specifically, the 37 studies were organized into 5 main effects sizes and thus 5 separate meta analyses were undertaken:

1. Joint Space Width (JSW);
2. WOMAC;
3. VAS and Pain Active;
4. Lequesne Index;
5. Mobility.

Many of the 37 studies looked at more than one of these end points and thus were represented in more than one of the meta-analyses Frost & Sullivan conducted. Studies were not selected on the basis of the magnitude, direction or statistical significance of the reported findings. From this qualified set, the studies' findings were weighted using a random-effects meta-analysis methodology by sample size and inter-study variance and aggregated in order to determine an overall expected impact of glucosamine and/or chondroitin supplement intervention on each of the 5 main effects sizes measured in this analysis.<sup>57\*</sup>

Among the 37 qualified studies, the trial durations ranged as low as 3 months and to 2 years. The typical dose size was 1,500 mg of glucosamine and 800 to 1,200 mg of chondroitin. See Table 8 for a detailed description of the qualified studies used in this analysis and Tables 9 through 13 for the results of the five meta-analyses conducted for each measurable effect and the weights used to produce the expected impact variable. Table 14 reports the overarching effects to expect from the use of glucosamine and/or chondroitin among those with OA.

**Chart 6: Meta-analysis process and comparable studies selection for analyzing the impact of Glucosamine and/or Chondroitin on Osteoarthritis**



\*All 37 qualified studies were used as an input for deriving an expected health benefit impact measurement. The weighted mean difference of effect size levels between the treatment group and the control group was the key health benefit impact measurement derived from each study. Each study's resultant weighted mean difference of effect size levels was weighted by two key factors – Patient sample size of the respective study and the confidence interval or observed variance of results of the respective study. Larger studies are weighted greater than smaller studies in order to approximate accuracy. Studies with greater precision (lower variance) were also weighted with greater weights.

Table 8: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Description of the Qualified Studies\*

Ref.	Authors	Year	Measure of Interest	Dose Size of Glucosamine	Dose Size of Chondroitin	Sample Size
21	Bucsi and Poor	1998	Lequesne, VAS		800	85
22	Burgeois et al.	1998	Lequesne, VAS		1200	127
23	Cahlin and Dahlstrom	2011	VAS			48
24	Cibere et al.	2004	WOMAC			134
25	Clegg et al.	2006	WOMAC	1500	1200	502
26	Conrozier et al.	1998	Lequesne, VAS		800	104
27	Croffe and D'Este	1980	Pain Active			30
28	D'Ambrosio et al.	1981	Pain Active			30
29	Das and Hammad	2000	Lequesne, Pain Active, WOMAC	2000 mg	1600 mg	93
30	Fransen et al.	2015	JSN, JSW, WOMAC	1500	800	302
31	Frost et al.	2008	WOMAC	1500 mg		24
32	Giordano et al.	2009	WOMAC			55
32	Herrero-Beaumont et al.	2007	WOMAC			147
33	Hughes and Carr	2002	VAS, Mobility, WOMAC	1500		80
34	L'Hirondel et al.	1992	Lequesne, VAS	1200		125
35	Martel-Pelletier et al.	2015	JSW			300
36	Mazieres et al. (1)	1992	Lequesne, VAS	2000		114
37	Mazieres et al. (2)	2001	Lequesne, VAS	1000		114
38	McAlindon et al.	2004	WOMAC	0		186
39	Messier	2007	Mobility, WOMAC	1500	1200	74
40	Nguyen	2001	VAS	0	0	34
41	Noack et al.	1994	Lequesne	1500		252
42	Pavelka et al. (1)	1999	Lequesne, VAS, WOMAC		1200	252
43	Pavelka et al. (2)	2002	WOMAC			121
44	Pujalte et al.	1980	VAS, Mobility	750		24
45	Reginster et al.	2001	WOMAC	1500		212
46	Reichert et al.	2007	Lequesne			155
47	Rindone et al.	2000	VAS	1500		114
48	Rovati et al.	1997	Lequesne, VAS	1500		319
49	Rozendaal	2008	WOMAC	0		206
50	Sawitzke et al.	2008	JSW	1500	1200	357
51	Spinks and Scaffidi	2016	VAS, WOMAC	1500	1200	67
52	Tsuji et al.	2016	VAS			50
53	Uebelhart et al.	1998	VAS, Mobility		800	46
54	Usha and Naidu	2004	Pain Active			51
55	Vajradul	1981	Pain Active			54
56	Zenk et al.	2002	WOMAC			22

Source: Frost & Sullivan analysis.

\*Among the 37 qualified studies, the trial durations ranged as low as 3 months and to 2 years. The typical dose size was 1,500 mg of glucosamine and 800 to 1,200 mg of chondroitin.

Table 9: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results—Joint Space Widening

Authors	Weighted Mean Difference (D in Effect Size)	Direction of Impact	Sample Size Weight	Statistical Significance Weight	STD. Average Weight excluding study omissions
Fransen et al., 2015	1.87	less widening	13.0%	8.3%	17.0%
Martel-Pelletier et al., 2015	1.48	less widening	13.0%	8.3%	16.9%
Martel-Pelletier et al., 2015	1.11	less widening	13.0%	8.3%	16.9%
Sawitzke et al., 2008	-0.26	no change	15.4%	8.3%	18.8%
Cumulative Sample Size	2,315				
Mean Difference, size effect	1.02				
Odds Ratio	6.33				
Direction and Type of Effect	Less Widening				
Metric Sample Weight	22%				

Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 10: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results—Joint Space Widening

Authors	Weighted Mean Difference (D in Effect Size)	Direction of Impact	Sample Size Weight	Statistical Significance Weight	STD. Average Weight excluding study omissions
Hughes and Carr, 2002	0.52	Favors Treatment	41.2%	34.9%	43.9%
Messier, 2007	1.06	Favors Treatment	5.9%	29.0%	20.1%
Pujalte et al., 1980	0.42	Favors Treatment	5.9%	12.3%	10.5%
Uebelhart et al., 1998	0.78	Favors Treatment	41.2%	3.1%	25.5%
Cumulative Sample Size	275				
Mean Difference, size effect	0.62				
Odds Ratio	3.09				
Direction and Type of Effect	More Mobility				
Metric Sample Weight	3%				

Source: Frost & Sullivan analysis.



**Table 11: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results – Joint Space Widening**

Authors	Weighted Mean Difference (D in Effect Size)	Direction of Impact	Sample Size Weight	Statistical Significance Weight	STD. Average Weight excluding study omissions
Bucsi and Poor, 1998	0.57	Favors Treatment	9.6%	4.8%	8.8%
Burgeois et al., 1998	0.89	Favors Treatment	9.6%	6.8%	10.0%
Conrozier et al., 1998	0.39	Favors Treatment	9.6%	6.7%	9.9%
Das and Hammad, 2000	1.01	Favors Treatment	9.6%	4.1%	8.3%
L'Hirondel et al., 1992	0.47	Favors Treatment	9.6%	7.0%	10.1%
Mazieres et al. (1), 1992	0.36	Favors Treatment	5.5%	6.4%	7.2%
Noack et al., 1994	0.25	Favors Treatment	9.6%	13.4%	14.1%
Pavelka et al. (1), 1999	0.40	Favors Treatment	9.6%	14.0%	14.5%
Rovati et al., 1997	0.50	Favors Treatment	9.6%	18.2%	17.0%
<b>Cumulative Sample Size</b>	1,880				
<b>Mean Difference, size effect</b>	0.51				
<b>Odds Ratio</b>	2.52				
<b>Direction and Type of Effect</b>	More Reduction in Pain and Increased Function				
<b>Metric Sample Weight</b>	18%				

Source: Frost & Sullivan analysis.

**Table 12: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results – WOMAC**

Authors	Weighted Mean Difference (D in Effect Size)	Direction of Impact	Sample Size Weight	Statistical Significance Weight	STD. Average Weight excluding study omissions
Clegg et al., 2006	0.87	Favors Treatment	1.7%	13.7%	11.3%
Fransen et al., 2015	-0.18	Does not Favor Treatment	1.7%	10.7%	9.0%
Frestedt et al., 2008	0.53	Favors Treatment	1.7%	0.6%	1.7%
Messier, 2007	0.48	no change	1.7%	2.9%	3.4%
Pavelka et al. (1), 1999	0.28	Favors Treatment	6.8%	6.4%	9.6%
Reginster et al., 2001	0.32	Favors Treatment	11.9%	5.4%	12.6%
Spinks and Scaffidi, 2016	1.24	Reduction in Pain	1.7%	3.2%	3.6%
Cibere et al., 2004	-0.03	Does not Favor Treatment	11.9%	4.1%	11.6%
Das and Hammad, 2000	0.41	Favors Treatment	1.7%	2.2%	2.8%
Das and Hammad, 2000	0.42	Favors Treatment	1.7%	0.6%	1.7%
Giordano et al., 2009	2.35	Favors Treatment	11.9%	1.9%	10.1%
Herrero-Beaumont et al., 2007	0.25	Favors Treatment	1.7%	5.9%	5.5%
Hughes and Carr, 2002	-0.06	Does not Favor Treatment	1.7%	2.6%	3.2%
McAlindon et al., 2004	-0.14	Does not Favor Treatment	1.7%	6.6%	6.0%
Rozendaal, 2008	0.10	Favors Treatment	1.7%	6.2%	5.8%
Zenk et al., 2002	0.69	Favors Treatment	1.7%	1.2%	2.1%
<b>Cumulative Sample Size</b>	3,953				
<b>Mean Difference, size effect</b>	0.49				
<b>Odds Ratio</b>	2.45				
<b>Direction and Type of Effect</b>	More Reduction in Pain and Increased Function				
<b>Metric Sample Weight</b>	37%				

Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 13: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results – VAS and Pain Active

Authors	Weighted Mean Difference (D in Effect Size)	Direction of Impact	Sample Size Weight	Statistical Significance Weight	STD. Average Weight excluding study omissions
Bucsi and Poor, 1998	0.57	Favors Treatment	5.8%	3.2%	5.1%
Burgeois et al. , 1998	0.89	Favors Treatment	5.8%	4.8%	6.0%
Cahlin and Dahlstrom, 2011	-0.07	no change	0.8%	1.3%	1.2%
Conrozier et al., 1998	0.39	Favors Treatment	5.8%	3.9%	5.5%
Crolle and D'Este, 1980	1.90	Favors Treatment	5.8%	1.5%	4.1%
Das and Hammad, 2000	0.51	Favors Treatment	5.8%	3.6%	5.3%
Das and Hammad, 2000	0.99	Favors Treatment	0.8%	1.0%	1.1%
Hughes and Carr, 2002	0.03	Favors Treatment	0.8%	3.0%	2.2%
L'Hirondel et al., 1992	0.35	Favors Treatment	5.8%	5.0%	6.1%
Mazieres et al. (1), 1992	0.38	Favors Treatment	5.8%	4.6%	5.9%
Mazieres et al. (2), 2001	0.28	Favors Treatment	0.8%	4.6%	3.1%
Nguyen, 2001	-1.48	Does not Favor Treatment	5.8%	1.7%	4.2%
Pavelka et al. (1), 1999	0.98	Favors Treatment	5.8%	6.6%	7.0%
Pujalte et al., 1980	1.23	Favors Treatment	5.8%	1.0%	3.8%
Rindone et al., 2000	0.06	Favors Treatment	0.8%	4.6%	3.1%
Rindone et al., 2000	-0.04	no change	0.8%	3.6%	2.5%
Rovati et al, 1997	1.29	Favors Treatment	5.8%	7.7%	7.7%
Rovati et al, 1997	0.53	Favors Treatment	5.8%	11.9%	10.0%
Spinks and Scaffidi, 2016	1.28	Favors Treatment	0.8%	2.5%	1.9%
Tsuji et al., 2016	2.33	Favors Treatment	0.8%	1.6%	1.4%
Uebelhart et al., 1998	1.02	Favors Treatment	5.8%	2.3%	4.6%
Usha and Naidu, 2004	0.68	Favors Treatment	5.8%	1.5%	4.1%
Vajaradul, 1981	1.10	Favors Treatment	5.8%	1.6%	4.2%

Cumulative Sample Size	2,165
Mean Difference, size effect	0.65
Odds Ratio	3.28
Direction and Type of Effect	More Reduction in Pain and Increased Function
Metric Sample Weight	20%

Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 14: Glucosamine and Chondroitin Literature Review: Systematic Review Results Aggregated Effect Size Results

Metric	Cumulative Sample Size	Mean Difference, size effect	Odds Ratio	Metric Sample Weight
JSW	2,315	1.017	6.33	21.9%
WOMAC	3,953	0.494	2.45	37.3%
VAS and Pain	2,165	0.654	3.28	20.4%
Lequesne Index	1,880	0.511	2.53	17.8%
Mobility	275	0.622	3.09	2.6%
Weighted Average	10,588	0.647	3.50	--

Source: Frost & Sullivan analysis.

Regarding the literature that explores use of glucosamine and/or chondroitin on Joint Space Widening, 3 out of 37 studies explored this biomarker and 4 tests were included the analysis representing a cumulative sample size of 2,315 subjects. The expected change in joint space width among users of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels was a positive 1.02 mean difference in joint space width compared to the control group using a placebo. This expected 1.02 mean difference in joint space width (Cohen's d) controls for both intra-study and inter-study variance through weights derived from relative study sample size and reported confidence intervals of each study's findings. The expected resultant odds ratio\* is 6.33, or that a user of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels has 6.33 greater odds that they will have greater mean difference in a change in JSW levels when compared to the control group.<sup>30, 35, 50</sup> Overall, the studies that explored the relationship between JSW and use of glucosamine and/or chondroitin were low in statistical significance.

Regarding the Lequesne Index (LI), 9 studies explored the relative effect sizes between users of

glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels and non-users, representing a cumulative sample size of 1,880 subjects.<sup>21, 22, 26, 29, 34, 36, 41, 42, 48</sup> The expected change in LI among users of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels was a positive 0.51 mean difference in LI compared to the control group using a placebo. The expected resultant odds ratio<sup>4</sup> is 2.52, or that a user of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels has 2.52 greater odds that they will have greater mean difference in a change in LI levels when compared to the control group. With respect to Mobility, the least measured effect size, only 4 out of 37 studies tested for changes in mobility, representing a cumulative sample size of 275 subjects.<sup>33, 39, 44, 53</sup> The resultant Cohen's d is 0.62 and the corresponding odds ratio is 3.09. Only 2 out of the 4 studies were statistically significant.

Sixteen studies were identified among the 37 studies that looked at the relationship between use of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels and relative WOMAC scores between users and non-users.<sup>24, 25, 29-33, 38, 39, 42, 45, 49, 51, 56</sup> Overall, the mean difference between users and non-users is 0.494, corresponding to

\*The expected odds ratio is calculated using the following equation provided by Borenstein *et al.* 2009 is  $e^{d^2 \cdot m/3}$  where d is the reported mean difference of the effect size.



an odds ratio of 2.45 or that users have a 2.45 greater odds of experiencing a greater positive change in WOMAC than non-users. Finally, Pain and VAS (visual analogue scale) was explored in this meta-analysis exercise where 23 out of 37 studies explored these metrics, representing a total sample size of 2,165 subjects.<sup>21-23, 26, 27, 29, 33, 34, 36, 37, 40, 42, 44, 47, 48, 51-55</sup> The expected change in Pain and VAS among users of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels was a positive 0.655 mean difference in Pain and VAS compared to the control group using a placebo. The expected resultant odds ratio\* is 3.28, or that a user of glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels has 3.28 greater odds that they will have greater mean difference in a change in Pain and VAS levels when compared to the control group.

In summary, the expected weighted effect size is 0.647, corresponding to an odds ratio of 3.50 and representing a total sample size of 10,588 subjects across all 37 studies. Each of the five effect size results were weighted by their respective cumulative sample size of the included studies to create weights. With an odds ratio, it is possible to estimate the number needed to use glucosamine and/or chondroitin in order for one individual to experience a significant positive effect, such as less narrowing, less relative pain, and more mobility. This one individual will likely be less dependent on alternative treatments and OA management therapies and regimens such as pain drugs and less frequent GP consultations. Specifically, the number needed to use glucosamine and/or chondroitin in order for one individual to experience a significant positive effect is calculated using the following equation 1:

1. 
$$NNT = \frac{((\text{Prevalence of OA} \times (\text{Odds Ratio} - 1)) + 1)}{(\text{Prevalence of OA} \times (\text{Odds Ratio} - 1) \times (1 - \text{Prevalence of OA}))}$$

Following equation 1 above, it is expected that the number of people needing to use glucosamine and/or chondroitin in order for one individual to experience a significant positive effect for the entire target population 6.2 people in 2018. Due to relatively lower prevalence rates, adults age 59 and younger have a higher number needing to use of 12.4 people and decreases at a logarithmic rate as the population ages. Determining the total number of benefactors in the entire population is a simple calculation of multiplying the total target population by the inverse of the number needing to use.

In 2018, it is estimated that up to 1.25 million people with OA could benefit from using a glucosamine and/or chondroitin and in turn have a lower dependency on more expensive OA disease management regimens. Those individuals under the age of 60 (59 and younger) that use a glucosamine and/or chondroitin supplement is expected to yield 148 thousand potential benefactors and the 80 and older age cohort makes up more than one third of all potential benefactors. By 2040, the number of potential benefactors could surpass 1.610 million prevalent cases. See Tables 15 and 16 and Chart 7 for detailed results number needed to use glucosamine and/or chondroitin to realize a beneficial effect to one individual given the use of glucosamine and/or chondroitin at supportive intake levels and total number of possible benefactors in France.

Table 15: Number Needed to Use Glucosamine and/or C hondroitin to Realize a Beneficial Effect to One Individual, People, France, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	12.41	12.39	12.38	12.37	12.36	12.36	12.32	12.28	12.24	12.20
60-69	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97
70-79	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59	3.59
80 and older	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30
Total Population	6.25	6.19	6.19	6.16	6.14	6.12	6.07	5.90	5.79	5.70

Source: Frost & Sullivan analysis.

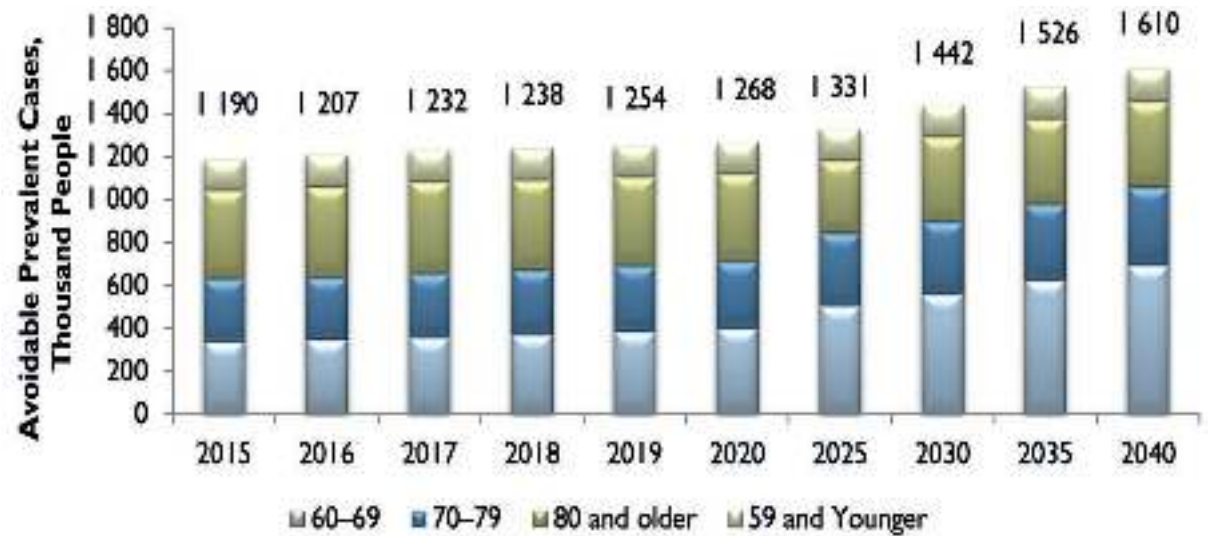
\*The expected odds ratio is calculated using the following equation provided by Borenstein *et al.* 2009 is  $e^{d^2 \times m / N^3}$  where d is the reported mean difference of the effect size.

Table 16: Expected Number of Glucosamine and/or Chondroitin Users that will benefit from Use, People, France, 2015-2040

Age Cohort	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
59 and Younger	148.6	147.8	148.1	148.2	148.4	148.6	149.7	150.7	151.6	152.6
60-69	339	346	356	370	385	400	504	557	625	692
70-79	291	292	298	302	307	311	340	341	353	365
80 and older	411	421	430	417	413	408	336	393	396	399
Total Population	1,190	1,207	1,232	1,238	1,254	1,268	1,331	1,442	1,526	1,610

Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 7: Expected Number of Glucosamine and/or Chondroitin Users that will benefit from Use, Thousand People, France, 2015-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

## THE ECONOMIC BENEFITS OF GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN SUPPLEMENTS

Once the expected number of potentially prevalent cases that will likely experience a positive health effect from use of glucosamine and/or chondroitin supplements is derived, the potential cost savings and cost-effectiveness of glucosamine and/or chondroitin intake among a given high risk population can be calculated. The potential savings from likely reduced dependency

on OA-attributed medical care service utilization, hospitalizations, and opportunity costs, **S**, that is realizable if the entire target population of people with OA were to use a glucosamine and/or chondroitin regimen at supportive intake levels can be expressed as:

2. 
$$S = h \times A$$

The term **h** is the expected per prevalent case cost of OA and **A** is the number of possible prevalent cases of OA that will experience a positive effect

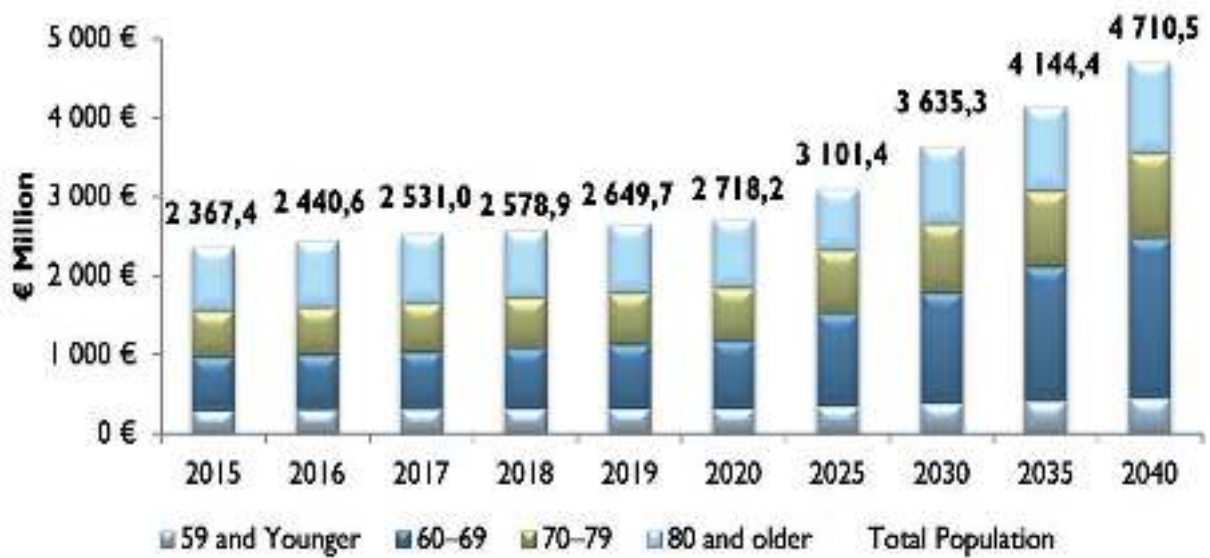
if everybody in the target population of all adults with OA used a glucosamine and/or chondroitin regimen per year. For the purposes of this case study, we are interested in the total potential cost savings between the extreme scenarios of non-use and 100% use, thus the removal of current users would be necessary to determine the proportion of health benefits already realized by current glucosamine and/or chondroitin users and the proportion of non-users yet to realize the benefits of glucosamine and/or chondroitin. An easy way to do this is to observe the population's purchasing behavior through consumer research and identify only those who have purchased glucosamine and/or chondroitin. The cumulative net savings achieved over consecutive years can also be calculated by summing the annual output over the indicated years while discounting future years to their present value.

It should be noted that equation 2 is a generalized model that determines the net economic effect of using a given health-enabling nutrient on the odds of a predefined set of event outcomes. Because of the additive nature of the model, one can

easily add in additional expected health benefits and costs that are related to the health condition of interest. However, for the purposes of this study, only the cost savings potential due to the hypothesized relationship between glucosamine and/or chondroitin use and expected lower levels of dependency on OA management regimens was assessed. In addition, 100% utilization is a hypothetical maximum utilization rate that is likely not feasible to achieve in practice. Thus, adding a multiplicative weight to **S** to adjust for a more achievable population utilization rate can be applied.

Regarding total potential benefits **S**, if all adults utilized glucosamine and/or chondroitin daily at supportive intake levels, € 2,367 million in health care system and opportunity cost savings could have been realized. By 2025, € 3,101 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, up to € 4,711 million in savings could be obtained. Chart 8 and Table 17 reports the total potential benefits that could be realized from the use of glucosamine and/or chondroitin supplements at supportive intake levels by age cohort and year.

Chart 8: (S) Expected Avoidable Cost of Osteoarthritis in France per Year given 100% utilization, All Adults, All Genders, € Million, France, 2015-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 17: (S) Expected Avoidable Cost of Osteoarthritis in France per Year given 100% utilization by Age Cohort, All Adults, All Genders, € Million, France, 2015-2040

Year	59 and Younger	60-69	70-79	80 and older	Total Population
2015	295.7	673.8	579.1	818.8	2,367.4
2016	298.8	699.9	591.2	850.7	2,440.6
2017	304.2	732.3	611.8	882.8	2,531.0
2018	308.8	771.6	629.6	869.0	2,578.9
2019	313.7	813.7	648.4	873.9	2,649.7
2020	318.6	858.0	667.6	874.0	2,718.2
2025	348.8	1,175.2	793.5	783.9	3,101.4
2030	379.8	1,404.0	860.3	991.2	3,635.3
2035	411.8	1,696.7	959.6	1,076.3	4,144.4
2040	446.5	2,026.3	1,069.1	1,168.7	4,710.5

Source: Frost & Sullivan analysis.

Of course, achieving 100% utilization among the entire target end user base (all adults in France) is hypothetical. However, this model is amendable if a more certain population utilization rate can be determined. Also, the purchase and utilization of glucosamine and/or chondroitin supplements is required to capture the aforementioned healthcare cost savings from avoided use of alternative OA therapies. Based on an author review of glucosamine and/or chondroitin supplements sold through online retailers throughout France, it is expected that the daily consumer cost of a glucosamine and/or chondroitin supplement is

€ 0.42 per day based on a review of glucosamine and/or chondroitin products sold in France. The median cost of using glucosamine and/or chondroitin per year is approximately € 153.4 per year. The annual cost of the daily use glucosamine and/or chondroitin is expected to grow at a constant the inflationary rate of 1.5%, which is the same as the expected and applied inflation rate to the cost of OA treatment through to the year 2040. Table 18 shows the expected annual costs of using glucosamine and/or chondroitin daily in France.

Table 18: (C) Total Expected Annual Cost of Glucosamine & Chondroitin Utilization in France per Year given 100% utilization, All Adults, All Genders, € Million, and considering a 1.5% inflation rate France, 2015-2040\*

Metric	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Annual Cost of 100% Utilization of Glucosamine & Chondroitin per Subject (€)	138.8	142.4	153.4	153.4	155.7	158.0	170.3	183.4	197.6	212.9
Target Population* (Million People)	5.6	5.7	5.8	5.8	5.9	5.9	6.2	6.6	6.9	7.2
Total Cost of 100% Utilization of Glucosamine & Chondroitin (€ Million)	783.5	816.9	884.5	894.2	916.6	939.2	1051.5	1207.1	1365.3	1540.8

Source: Frost & Sullivan analysis.

\*The annual cost of the daily use glucosamine and/or chondroitin is expected to grow at the inflationary rate of 1.5%, which is the same as the expected and applied inflation rate to the cost of OA treatment through to the year 2040.



The total net benefit, B, for the entire target population in France of glucosamine and/or chondroitin daily users is € 1,684.8 million in 2018. By 2025, this potential net benefit will grow to € 2,049.9 million and by 2040 the expected population net benefit from use of glucosamine

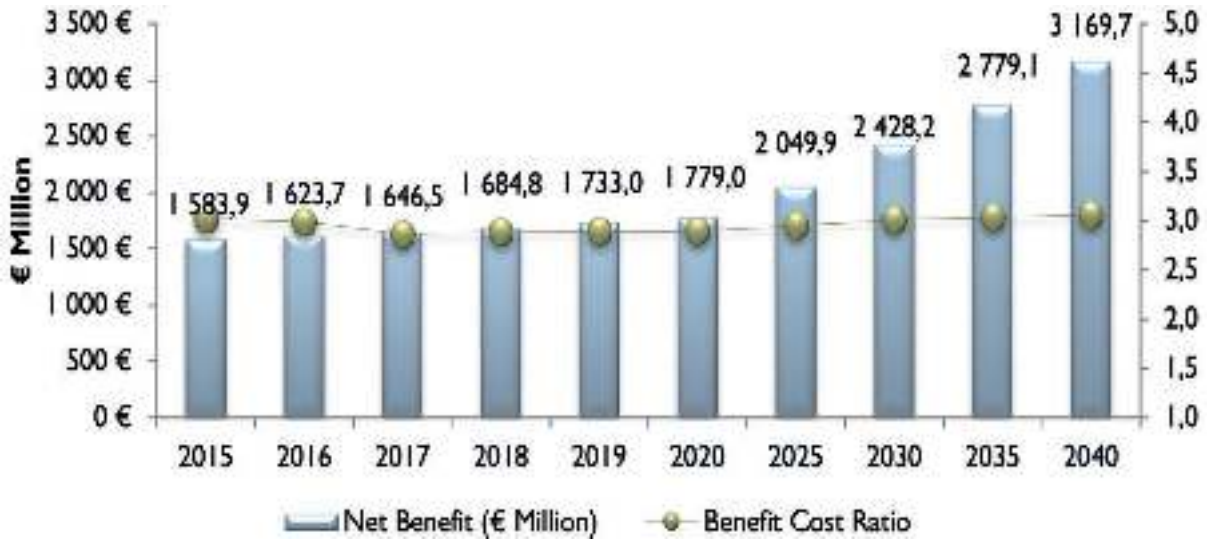
and/or chondroitin daily in France will be € 3,169.7 million. Table 19 and Chart 9 provide details on potential net economic benefits per potential user of a daily glucosamine and/or chondroitin supplement.

Table 19: (B) Net Expected Avoidable Cost of Vision Impairment in France per Year and Benefit/Cost Ratio given 100% utilization, All Adults, All Genders, € Million, France, 2015-2040

Metric	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Net Benefit (€ Million)	1,583.9	1,623.7	1,646.5	1,684.8	1,733.0	1,779.0	2,049.9	2,428.2	2,779.1	3,169.7
Benefit Cost Ratio	3.0	3.0	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	3.0	3.0	3.1
Net Benefit per User (€)	280.6	283.1	285.6	289.0	294.4	299.4	331.9	369.0	402.2	437.9

Source: Frost & Sullivan analysis.

Chart 9: (B) Net Expected Avoidable Cost of Osteoarthritis in France per Year and Benefit/Cost Ratio given 100% utilization, All Adults, All Genders, € Million, France, 2015-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

CONCLUSION

Understanding the link between the targeted use of two ingredients, glucosamine and chondroitin, and health care cost savings will help key stakeholders, including patients, all physicians and health care professionals, governments, insurance companies and employers make better-informed decisions on the best course of action that minimizes current and future health care costs and maximizes long term potential benefits. The health and net economic savings that could be realized given the use of a glucosamine and/or chondroitin supplement in terms of delivering therapeutic relief to users would result in a potential reduction in the dependency on more expensive OA management regimens. This case study uncovered that the absolute maximum potential benefits for all adults at risk of suffering from OA from the daily utilization of glucosamine and/or chondroitin at a supportive intake level of glucosamine and/or chondroitin can yield € 2,367 million in health care system and opportunity cost savings could have been realized. By 2025, € 3,101 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, up to € 4,711 million in savings could be obtained. Giving the ageing of France’s citizens, and the expected rise in OA that is likely to follow, the need for the tools to help manage the burden the consequences of OA grows every day. In addition, the need for tools to support in the prevention of prevalent cases of OA will also grow. Based on the results of the systematic review, many users of glucosamine and/or chondroitin will see significant health & wellness benefits in the form of less joint narrowing, which is likely correlated to less growth in joint pain, decreased self-reported pain, and increased mobility and physical function. Specifically, the expected weighted effect size is 0.647, corresponding to an odds ratio of 3.50 and representing a total sample size of 10,588 subjects across 37 studies. This means that a user of glucosamine and/or chondroitin will have a nearly 3.5 times greater probability of experiencing a positive health and wellness benefit from its use. This is consistent with past systematic reviews. Specifically, in 2005, researchers with the Cochrane Review reviewed 20 studies with 2,570 subjects found that glucosamine favoured placebo with a 28% (change from baseline) improvement in pain (SMD -0.61, 95% CI -0.95, -0.28) and a 21%

(change from baseline) improvement in function using the Lequesne index (SMD -0.51 95% CI -0.96, -0.05).<sup>59</sup> Extrapolating this study’s findings to total expected number of users that will likely be less dependent on costly OA treatments and therapies, it is estimated that up to 1.25 million people with OA could have a benefit from using a glucosamine and/or chondroitin in 2018 and by 2040, this population of benefactors will grow to 1.61 million people. The savings calculations in this analysis are defined as the medical expenditures and opportunity costs most likely to be associated with OA.

This research shows that significant healthcare cost savings can be realized through a concerted effort to identify high risk populations, such as adults at risk of developing OA, and inspire them to use a glucosamine and/or chondroitin supplement at that is shown through the scientific literature to have a possible significant health benefit to the user. Because a significant portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the users. Society as a whole gains citizens that are relatively less dependent on social services that must pay for these extra medical goods and services, including very costly hospitalizations. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly disease and helping these high risk populations consider glucosamine and/or chondroitin supplements as an important tool for the maintenance of their quality of life while aging.

REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Retrieved at <https://data.oecd.org/pop/population.htm>.

2. Eurostat (2017) Retrieved at [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_and\\_population\\_change\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_and_population_change_statistics).

3. Bertin et al. Annual Cost of Patients with Osteoarthritis of the Hip and Knee in France. *Journal Of Musculoskeletal Pain*, Early Online: 1–9, 2014. 2014 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/10582452.2014.937550.
4. Salmon J, Rat A, Achit H, et al. FRI0543 Health resource use and cost-of-illness of symptomatic knee and/or hip osteoarthritis : data from khoala cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:797.
5. A. Chen, C. Gupte, K. Akhtar, P. Smith, and J. Cobb, "The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares," *Arthritis*, vol. 2012, Article ID 698709, 6 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/698709>.
6. Le Pen ,Reygrobellet , and Gérentes I. Financial cost of osteoarthritis in France. The "COART" France study. *Joint Bone Spine* 72 (2005) 567-570.
7. Hilgsmann M and Reginster J. Y. The economic weight of osteoarthritis in Europe. *MEDICOGRAPHIA* Vol 35, No. 1, 2013.
8. Borenstein M., Hedges L. V. , Higgins J. P.T. and Rothstein H. R. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-05724-7.
9. L'état de santé de la population en France Rapport 2017.
10. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). 2018 American College of Rheumatology. Retrieved at <https://www.rheumatology.org/l-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC>.
11. Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Nasu T. An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1524-32.
12. Hawker, G. A., Mian, S. , Kendzerska, T. and French, M. (2011), Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res*, 63: S240-S252. doi:10.1002/acr.20543.
13. Dawson, J. et al. Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005 Volume 13, Issue 10, Pages 854-860.
14. Matthijssen XME, Akdemir G, Markusse IM, et al. Age affects joint space narrowing in patients with early active rheumatoid arthritis *RMD Open* 2016;2:e000338. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000338.
15. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. About Herbs, Botanicals & Other Products - Integrative Medicine. Retrieved February 2016, <http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/about-herbs-botanicals-other-products>.
16. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chondroitin and chondroitin sulphate and maintenance of joints (ID 1504, 1505) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009; 7(9):1262. Retrieved at <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1262>.
17. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to glucosamine and maintenance of normal joint cartilage pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(5):2691. Retrieved at <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2691>.
18. European Food Safety Authority. Statement on the safety of glucosamine for patients receiving coumarin anticoagulants. *EFSA Journal* 2011;9(12):2473. Retrieved at <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2473>.
19. Shanahan, C. and de Lorimier, R. (2014). Targeted Use of Complementary Medicines: Potential Health Outcomes & Cost Savings in Australia. Frost & Sullivan. Retrieved at [http://www.asmi.com.au/media/14046/final\\_frost\\_sullivan\\_report\\_photocopy\\_ready\\_8\\_oct\\_2014.pdf](http://www.asmi.com.au/media/14046/final_frost_sullivan_report_photocopy_ready_8_oct_2014.pdf).
20. Shanahan, C. and de Lorimier, R. (2013). Smart Prevention—Health Care Cost Savings Resulting the Targeted Use of Dietary Supplement. An Economic Case for Promoting Increased Intake of Key Dietary Complementary medicines as a Means to Combat Unsustainable Health Care Cost Growth in the United State. Frost & Sullivan. <http://www.frost.com/sublib/display-market-insight.do?id=285115104>.
21. Bucsi L, Poór G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:31-6.
22. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:25-30.
23. Cahlin BJ and Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints—a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Dec;112(6):760-6. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.06.012. Epub 2011 Oct 15.
24. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Carvin J, Robinson DB, Pope J, Hong P, Grant E, Esdaile JM. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):738-45.
25. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808.
26. Conrozier T. [Anti-arthritis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates (CS 4&6). *Presse Med*. 1998 Nov 21;27(36):1862-5.
27. Crolle G, D'Este E. Glucosamine sulphate for the management of arthrosis: a controlled clinical investigation. *Curr Med Res Opin*. 1980;7(2):104-9.
28. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica*. 1981;2(8):504-8.
29. Das A, Jrand Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8:343–50.
30. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L on behalf of the LEGS study collaborative group, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:851-858.
31. Frestedt JL, Walsh M, Kuskowski MA, Zenk JL. A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial. *Nutr J*. 2008 Feb 17;7:9. doi: 10.1186/1475-2891-7-9.
32. Giordano N, Fioravanti A, Papakostas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2009;70(3):185-196. doi:10.1016/j.curtheres.2009.05.004.
33. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, Paulino J, Marengo JL, Porto A, Laffon A, Araújo D, Figueroa M, Branco J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67.
34. Hughes R and Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*. 2002;41:279- 284.



35. L'Hirondel and JL Klinische. doppelblind-studie mit oral verabreichtem chondroitinsulfat gegen placebo bei der tibiofemorale gonarthrose (125 patienten). *Litera Rheumatologica*. 1992;1477- 85.

36. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:547-556.

37. Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ et al. Chondroitin sulfate for the treatment of coxarthrosis and gonarthrosis: a prospective, multicenter, placebo-controlled, double-blind trial with five months follow-up. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992;59466- 472.

38. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, and Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001;28173- 181.

39. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med*. 2004 Nov 1;117(9):643-9.

40. Messier SP Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Nov;15(11):1256-66. Epub 2007 Jun 11.

41. Nguyen P. A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio*. 2001 Apr;19(2):130-9.

42. Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, and Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;251- 59.

43. Pavelka K, Bucsi L and Manopulo R. Double-blind, dose effect study of oral CS 4&6 1200 mg, 800 mg, 200 mg, against placebo in the treatment of femoro-tibial osteoarthritis. *Litera Rheumatologica*. 1999;2421- 30.

44. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate delays progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;1622113- 2123.

45. Pujalte JM, Liavore EP, Ylescupidez FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1980;7110- 114.

46. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357251- 256.

47. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, Rovati LC. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;4475- 80.

48. Rindone JP, Hiller D, Callacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med*. 2000;17291- 94.

49. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;572.

50. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of Glucosamine Sulfate on Hip Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2008;148:268–277. doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00005.

51. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, III, Harris CL, et al. . The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183–91.

52. Spinks K, Scaffidi JJ. In Vivo Osteoinduction: Evaluating 2-Beta Coxatene as an Immunoinductive Compound and Novel Ingredient for Joint Support. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2016;15(5):34-44.

APPENDIX

Description of Tests Used to Measure Osteoarthritis

Joint Space Width

Joint space width is measured using the macroradiographs of the weight bearing tunnel view of the knee. JSW (defined as the interbone distance) is measured (in millimetres) at three sites along the joint margin of both the medial and lateral tibiofemoral compartments. The sites are obtained by subdividing the articulating surface of the joint into four and the measurements are taken at the quarter, mid and three-quarter divisions. Articular cartilage thickness is measured using the double contrast macroarthrograms. It is represented by the distance between the articular surface, identified by the presence of a thin layer of contrast medium over and within it, and the mineralised osteochondral junction. This distance was measured (in millimetres) at the same sites over the femoral condyles and tibial plateaux as those chosen for the measurement of JSW in the plain film macroradiographs (Source: Joint space width measures cartilage thickness in osteoarthritis of the knee: high resolution plain film and double contrast macroradiographic investigation, Buckland-Wright JC, 1995).

**The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)**  
The WOMAC evaluates 3 dimensions: pain, stiffness, and physical function with 5, 2, and 17 questions, respectively. The Likert version of the WOMAC is rated on an ordinal scale of 0 to 4, with lower scores indicating lower levels of symptoms or physical disability. Each subscale is summated to a maximum score of 20, 8, and 68, respectively. There is also an index score or global score, which is most commonly calculated by summing the scores for the 3 subscales. A visual analog scale (VAS) version of the WOMAC is also available. The questionnaire is self-administered and takes 5 to 10 minutes to complete. The WOMAC has been translated into German, Swedish, and Hebrew; a computerized version is available (Source: The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties, Sara McConnell, 2001).

#### Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)

The pain VAS is a unidimensional measure of pain intensity, which has been widely used in diverse adult populations, including those with rheumatic diseases. The pain VAS is a continuous scale comprised of a horizontal (HVAS) or vertical (VVAS) line, usually 10 centimetres (100 mm) in length, anchored by 2 verbal descriptors, one for each symptom extreme. Instructions, time period for reporting, and verbal descriptor anchors have varied widely in the literature depending on intended use of the scale. Using a ruler, the score is determined by measuring the distance (mm) on the 10-cm line between the “no pain” anchor and the patient’s mark, providing a range of scores from 0-100 (Source: Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP), Gillian A. Hawker, 2011).

#### Lequesne Index

Lequesne et al. developed an index of severity for osteoarthritis for the knee This can be used to assess the effectiveness of therapeutic interventions. Sections for index:(1) pain or discomfort (2) maximum distance walked (3) activities of daily living (Source: <https://www.scribd.com/document/142701437/Lequesne-Knee-Score>).

#### Mobility Scale

Tasks are scored on a scale from zero (unable to perform) to five (proficient) with the exception of stair descent, where the maximum score is six, resulting in a total score of 96. Higher scores indicate better balance and mobility. The CB&M can be completed in approximately 15 minutes and requires a hallway, a set of three stair steps, two weighted bags, a bean bag and a stop watch as equipment. In this study, the CB&M was administered to each participant by one of two experienced testers (Source: Factor Analysis of the Community Balance and Mobility Scale in Individuals with Knee Osteoarthritis, Takacs J, 2017). The two testers underwent the same standardized training, which included completing the same assessments on the CB&M until grading consensus was reached. Each assessor has at least 2 years of experience conducting assessment using the CB&M.

## 4. Oméga-3 : une implication certaine dans la cognition



### PAROLE D'EXPERTS

Extraits. Retrouvez l'intégralité de cet édito sur [www.synadiet.org](http://www.synadiet.org)



#### Dr Catherine FÉART

Chargée de recherche Inserm,  
Université de Bordeaux

Il a été estimé qu'environ un tiers des cas de maladie d'Alzheimer à travers le monde pouvait être attribué à sept facteurs de risque potentiellement modifiables (diabète, obésité, hypertension à mid-life, faible activité physique, dépression, consommation de tabac et niveau d'éducation bas), sous réserve de liens de causalité entre ces entités et la démence. L'amélioration de l'accès aux études et l'utilisation de stratégies efficaces pour réduire l'ensemble de ces facteurs de risque seraient théoriquement associées à une moindre incidence de la maladie dans les années à venir.<sup>1,2</sup> C'est ainsi que la place de la nutrition, très liée à plusieurs de ces facteurs, dans la prévention du vieillissement cérébral pathologique devient capitale.<sup>3</sup>

Le cerveau étant caractérisé par un taux élevé de lipides indispensables à son développement et son fonctionnement, les rôles structuraux et fonctionnels des acides gras oméga-3 à longue chaîne qui le composent en partie, dépendant des apports nutritionnels chez les personnes âgées (par exemple, les poissons gras), sont des sujets d'étude récurrents dans la littérature scientifique. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 ont en effet des propriétés vasculaires, anti-inflammatoires et la capacité de réguler l'expression génique qui pourraient contribuer favorablement aux processus cognitifs.<sup>4</sup>

Les résultats d'une revue récente de la littérature publiée dans le prestigieux journal *Lancet Neurology* rapportent que cinq études longitudinales sur huit ont observé des associations entre de plus fortes consommations d'AGPI oméga-3 (ou de plus forts statuts circulants en acides gras oméga-3 à longue chaîne) et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif chez les participants âgés.<sup>5</sup> D'après cette synthèse, il semble également que les AGPI oméga-3 aient fait plus souvent l'objet d'essais cliniques randomisés, dont les résultats sont plus controversés, par rapport aux autres nutriments potentiellement intéressants dans cette problématique.<sup>5</sup> Dans deux essais d'intervention seulement (parmi les sept retenus dans cette revue), les résultats étaient en faveur de la complémentation en acides gras oméga-3 à longue chaîne sur l'évolution des performances cognitives : ces deux essais favorables aux complémentations en acides gras oméga-3 concernaient soit des personnes relativement jeunes et avec des performances considérées dans la norme mais inférieures à celles attendues pour des personnes du même âge<sup>6</sup> ; soit des personnes présentant un statut bas en acides gras oméga-3 circulants, suggérant que ces dernières étaient plus susceptibles de bénéficier de l'intervention que les autres.<sup>7</sup> Dans l'ensemble, les résultats disponibles sur la thématique acides gras oméga-3 – cognition vont donc



majoritairement dans le sens d’une association plutôt bénéfique des plus fortes consommations d’acides gras de type oméga-3 sur la cognition, bien que la prudence soit de mise dans cette synthèse rapide de données épidémiologiques. En effet, les résultats d’enquêtes alimentaires, rarement dupliquées auprès des participants, reposent sur une hypothèse forte selon laquelle les participants des études n’ont pas changé leurs habitudes alimentaires au cours du suivi dans les cohortes. Par ailleurs, les résultats négatifs des essais d’intervention interrogent sur les cibles les plus à mêmes de bénéficier des interventions (on imagine facilement que les plus faibles consommateurs d’aliments sources d’acides gras oméga-3 à longue chaine vont plus bénéficier de l’intervention que d’autres dont les apports sont déjà bien couverts par l’alimentation spontanée). Autres explications aux essais négatifs, les doses de nutriments administrées, loin des doses nutritionnelles, la durée de l’intervention souvent courte et la fenêtre de complémentation parfois hasardeuse, dans un processus pathologique lent et insidieux. Comme pour chaque nutriment étudié isolément dans la problématique de la maladie d’Alzheimer, il est donc difficile de conclure avec conviction. Des essais plus pragmatiques, mimant un comportement alimentaire plutôt qu’une consommation spécifique en un nutriment isolé, semblent plus prometteurs pour apporter une preuve de concept : par exemple, suivre pendant 5 ans une alimentation de type méditerranéenne a été associée à un ralentissement du déclin cognitif.<sup>8</sup> De plus, adopter le régime MIND, spécifiquement construit pour la prévention des fonctions cérébrales en associant les règles des régimes Méditerranéen et Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH), semble être également une stratégie prometteuse.<sup>9, 10</sup>

Dans la thématique de l’épidémiologie nutritionnelle en prévention de la détérioration cognitive, il faut donc avouer qu’il reste de nombreux défis méthodologiques à relever, dont une meilleure évaluation de l’exposition nutritionnelle, la prise en compte de facteurs confondants non nutritionnels, la sélection des

échantillons d’analyse, les durées de suivi et d’intervention, les aspects multidimensionnels de l’alimentation et de la cognition notamment.<sup>5</sup> Pourtant, l’optimisme doit aussi régner : pour preuves, les résultats récents et encourageants d’études sur les tendances séculaires de la démence : une diminution du nombre de cas de démences à venir a été présagée, et serait en partie due à un niveau d’étude plus élevé des nouvelles générations de séniors, l’amélioration du mode de vie et une meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaires.<sup>11, 12</sup> Selon cette approche vie-entière, il reste encore à prouver que l’alimentation a toute sa place parmi cette liste !

1. Norton S, Matthews FE, Barnes DE et al. (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population-based data. *Lancet neurology* 13, 788-794.

2. Samieri C, Perier MC, Gaye B et al. (2018) Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *Jama* 320, 657-664.

3. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T (2018) Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*.

4. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F et al. (2009) Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer’s disease. *Progress in lipid research* 48, 239-256.

5. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M (2018) Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet neurology* 17, 1006-1015.

6. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D et al. (2010) Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*.

7. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N et al. (2017) Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging* 21, 988-993.

8. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M et al. (2015) Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 175, 1094-1103.

9. Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. (2015) MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement* 11, 1015-1022.

10. Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. (2015) MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 11, 1007-1014.

11. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB et al. (2017) The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol* 13, 327-339.

12. Grasset L, Brayne C, Joly P et al. (2016) Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement* 12, 272-280.

# COGNITIVE HEALTH AND ECONOMIC BENEFITS OF USING OMEGA-3 SUPPLEMENTS AMONG FRANCE’S AGEING CITIZENS

## Contents

RÉSUMÉ	101
ABSTRACT	102
INTRODUCTION	102
THE COGNITIVE BENEFITS OF OMEGA-3 SUPPLEMENTS	109
RESEARCH METHODOLOGY	109
THE ECONOMIC BENEFITS OF OMEGA-3 SUPPLEMENTS	117
CONCLUSION	118
REFERENCES	119

### RÉSUMÉ

Le vieillissement de la population française et le risque de déclin cognitif associé, imposent de mettre en œuvre des outils préventifs destinés à limiter les dépenses de santé. Le coût annuel de la prise en charge des dépenses de santé liées à la déficience cognitive chez les 60 ans et plus en France était de 32,2 milliards d’euros en 2017 et devrait atteindre 50,3 milliards d’ici 2040. En effet, plus de 1,2 million de Français seront atteints de déficience cognitive d’un certain type et seront recensés plus de 1 million de cas de maladie d’Alzheimer - et autres démences apparentées.

Ce résultat se fonde sur la méta-analyse réalisée sur l’ensemble des études scientifiques qualifiées selon lesquelles l’usage quotidien préventif des suppléments d’oméga-3 a pour effet démontré une réduction de 3% du risque de déclin cognitif. Cette recherche et les études connexes montrent que des économies importantes pourraient être

réalisées via l’identification des populations – notamment les personnes âgées – à risque élevé de développer des troubles cognitifs sévères. Il s’agirait alors de les inciter à utiliser régulièrement un supplément type oméga-3, ce complément alimentaire étant recommandé à travers la littérature scientifique pour ses avantages significatifs et reconnus sur la santé de l’utilisateur.

Étant donné que ces avantages se traduisent par des économies directes et indirectes sur les dépenses de santé à un niveau macroéconomique, il revient aux décideurs de favoriser leur utilisation parmi les populations les plus exposées. Ces avantages économiques potentiels ne peuvent être réalisés qu’en identifiant pro-activement les populations sujettes au déclin cognitif lié à l’âge. Cela implique également d’aider ces populations à considérer les suppléments d’oméga-3 comme un outil de prévention pour améliorer leur qualité de vie.

ABSTRACT

iving the ageing of France’s citizens, and the expected rise in cognitive impairment that is likely to follow, the need for the preventative tools to help manage the burden and the consequences of cognitive impairment grows daily. The total annual cost of managing the consequences of cognitive impairment among those age 60 and older in France was € 32.2 billion in 2017 and is expected to reach € 50.3 billion by 2040 given that more than 1.2 million French citizens will likely be inflicted by cognitive impairment of some type and over 1 million cases of Alzheimer disease and related dementias.

This finding is based the meta analysis results of the qualified set of scientific studies where it is expected that the absolute risk reduction of a prevalent cognitive impairment event, given the preventive daily use of omega-3 supplements is 3% absolute risk reduction or 1.2% of all prevalent cases of cognitive impairment. This research and related case studies show that significant healthcare cost savings could be realised through a rigorous effort to identify high risk populations, such as seniors at risk of brain diseases that causes severe cognitive impairment, and inspire them to use an omega-3 supplement that is shown through the scientific literature to have a significant health benefit to the user.

Because a significant portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the users. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly an age-related disease-attributed event

and helping these high risk populations consider Omega-3 supplements as an important tool for enhancing their quality of life.

INTRODUCTION

France is undergoing an undesired transformation that will bring increased health and economic burdens to the country in the long run. Specifically, France is progressively burdened by the growing cost of health care in the country. This growth in health care costs is driven by the growing average age of France’s citizens. 17 million people in France were age 60 and older in 2017.<sup>1,2</sup>



By 2030, this proportion of individuals age 60 and older will grow to over 30% of the French population and approach one-third of the population by 2040.<sup>1,2</sup>

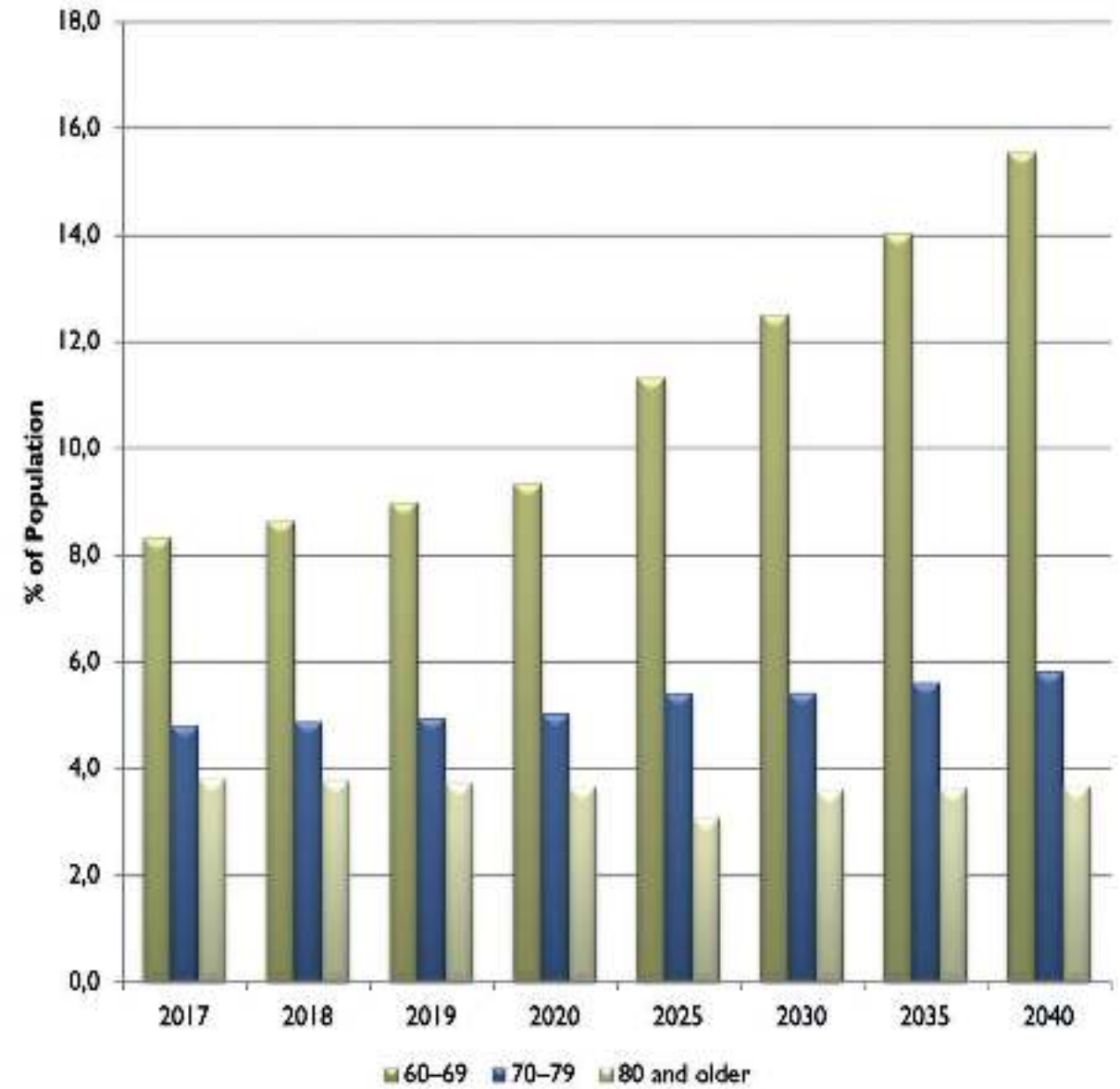
Accordingly, the cost of health care is rising because the ratio of the older population (those individuals age 60 and older) relative to those younger is driving health care service demand. As the average age of French citizens grows, so does its burden on public care systems. See Table 1 and Chart 1 for details on Frances current and future population levels by age cohort.

Table 1: Total Population of France by Age Cohort, Age 60 and Older - All Genders, Million People, 2017-2040

Age Cohort	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
60–69	8.3	8.6	9.0	9.3	11.3	12.5	14.0	15.6
70–79	4.8	4.9	5.0	5.0	5.4	5.4	5.6	5.8
80 and older	3.8	3.8	3.7	3.7	3.1	3.6	3.6	3.7
Total Population	17.0	17.3	17.7	18.0	19.8	21.5	23.3	25.0

Source: OEDC, EuroStats, Frost & Sullivan analysis.

Chart 1: Share of Total Population by Age Cohort, France, %, 2017-2040



Source: OEDC, EuroStats, Frost & Sullivan analysis.

As the nation grows older, there is a growing interest in identifying certain age-related and disease related cost drivers and deriving ways to inhibit the progression of these drivers. One critical age-related set of conditions that has had a significant impact on the demand for specialized medical services and long-term professional dependency care is cognitive impairment.

Cognitive decline is a normal process occurring while aging, but certain conditions or diseases are responsible for non-normative cognitive decline and eventual progression to dementia, which also accelerates direct and indirect care costs. There are several distinct diseases that are classified under the umbrella term “dementia” including neurodegenerative disorders such as



Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and vascular dementia. Mild Cognitive Decline (MCI) is defined as the antecedent signs of cognitive decline beyond those expected for age, but not yet reaching the dementia level.<sup>37</sup> Being not demented but at risk of progression to dementia, people with MCI are eligible for nutritional interventions.<sup>20</sup>

Based on a review of the most recent studies that monitored the prevalence of cognitive impairment in France and the most current population size

estimates from the European commission, it is expected that 1.12 million individuals age 60 and older suffered from cognitive impairment in France in 2017 where each individual case requires additional medical and non-medical services that goes beyond what is required among those individuals with normal cognitive health.<sup>3-5</sup> Over 850,000 people suffer from Alzheimer disease and related dementias in France among people aged 60 and over or over 75% of all cases of cognitive impairment.<sup>3, 4</sup>

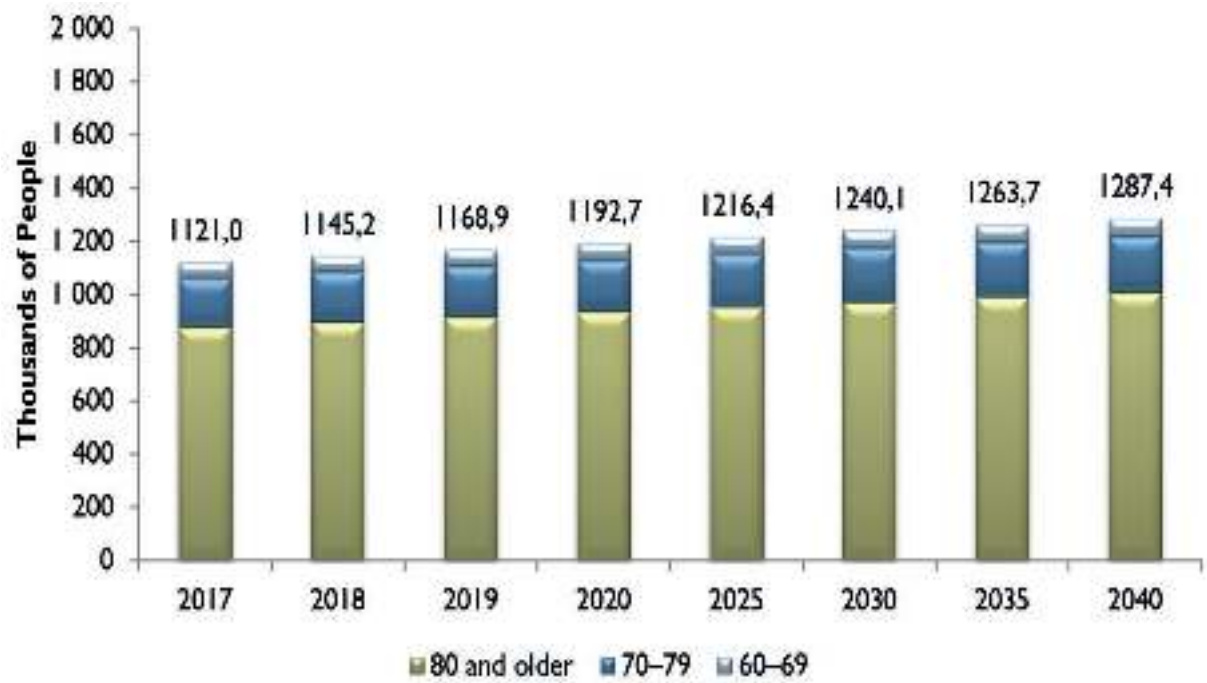
Table 2: Total Prevalence of Cognitive Impairment in France by Age Cohort and Condition Type - All Genders, Thousand People, 2017-2040\*

Age Cohort	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
60–69	59.2	60.5	61.8	63.0	64.3	65.5	66.8	68.0
70–79	184.3	188.3	192.2	196.1	200.0	203.9	207.7	211.6
80 and older	877.5	896.4	915.0	933.6	952.2	970.7	989.2	1007.7
Total Population Age 60 and Older	1121.0	1145.2	1168.9	1192.7	1216.4	1240.1	1263.7	1287.4
Condition Type	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
No. of People with Alzheimer Disease & Related Dementia	850	868	886	904	994	1,080	1,167	1,255
No. of People with Mild Cognitive Impairment (MCI)	271	277	283	288	317	344	372	400
Total Population	1,121	1,145	1,169	1,193	1,216	1,240	1,264	1,287

Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Alzheimer’s Disease International: World Alzheimer Report (2015), Paraponaris and Davin (2015), and Frost & Sullivan analysis.

\*Using population by age cohort statistics and prevalence estimates from two pinnacle surveys monitoring the prevalence of cognitive impairment in France, Frost & Sullivan researchers calculated expected total prevalence for all years. Population growth by age cohort was forecasted assuming that historical trends will continue through to 2040 at a linear rate. Due to data limitations, it was assumed that prevalence by age cohort will be similar in all years.

Chart 2: Total Prevalence of Cognitive Impairment in France by Age Cohort – All Genders, Thousand People, 2017-2040\*



Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Alzheimer’s Disease International: World Alzheimer Report (2015), Paraponaris and Davin (2015), and Frost & Sullivan analysis.

There are a wide number of types of tests that physicians and medical practitioners use to assess changes in cognitive performance and help to identify severe cognitive diseases like Alzheimer’s disease and other other dementias. The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS IV) is an IQ test widely used in nutrition impact assessments that is designed to measure intelligence and cognitive ability in adults and older adolescents. It provided scores for Verbal IQ, Performance IQ, and Full Scale IQ, along with 4 secondary indices (Verbal Comprehension, Working Memory, Perceptual Organization, and Processing Speed).<sup>6</sup> Another common test used in nutrition impact assessments is the Mini-Mental State Examination (MMSE) or Folstein test which is a 30-point questionnaire that is used extensively in clinical and research settings to measure cognitive impairment.<sup>7</sup> In clinical practice, MMSE is used as diagnostic tool for dementia. Any score greater than or equal to 24 points (out of 30) indicates

normal cognitive performance.<sup>7</sup> Below this benchmark, the scores can indicate severe ( $\leq 9$  points), moderate (10–18 points) or mild (19–23 points) cognitive impairment.<sup>7</sup> The MMSE can be used to assess several mental abilities, including short- and long-term memory, attention span, concentration, language and communication skills, ability to plan, and the ability to understand instructions.<sup>7</sup> Another common test used is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) which is a brief cognitive screening tool for Mild Cognitive Impairment.<sup>8</sup> The MoCA was created in 1996 as a screening tool for mild cognitive dysfunction, including early onset Alzheimer’s. It assesses concentration, attention, memory, language, calculations, orientation, executive functions and visual skills.<sup>8</sup> A variant of the test is available for illiterate subjects or those with a lower standard of education. It comprises 30 points like the MMSE and takes 10 minutes to complete.

\*Using population by age cohort statistics and prevalence estimates from two pinnacle surveys monitoring the prevalence of cognitive impairment in France, Frost & Sullivan researchers calculated expected total prevalence for all years. Population growth by age cohort was forecasted assuming that historical trends will continue through to 2040 at a linear rate. Due to data limitations, it was assumed that prevalence by age cohort will be similar in all years.

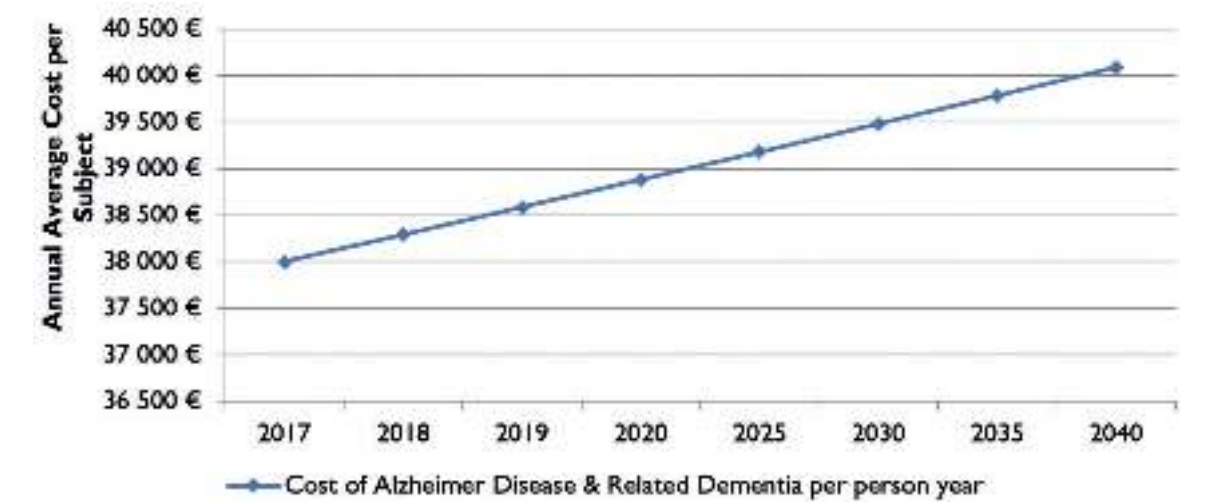
A normal score is considered to be 26 and above. Anyone scoring lower than 26 would require further investigation of their cognitive skills.<sup>8</sup> The Activities of Daily Living (ADLs) tests are basic tasks that must be accomplished every day for an individual to thrive. Understanding how each category affects a person's ability to care for themselves can mean the difference between graceful and independent aging and needing daily assistance.<sup>9, 10</sup> Other tests used to gauge cognitive performance and disability (memory, attention and/or executive functions) and found in nutrition impact assessments includes those of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), the Verbal Fluency Test (VFT), the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), and the Boston Naming Test (BNT) among others.<sup>11-15</sup> Interestingly, some of these tests allow to discriminate between normal cognitive decline, mild cognitive decline and Alzheimer's disease (e.g. PAL test of the CANTAB battery).<sup>38</sup> Cognitive tests used as assessment tools in nutritional interventions are expected to be sensitive enough to detect a small change within non pathological range.

The Economic Burden of Cognitive Impairment

Measuring the economic burden of cognitive impairment bore by France as a whole and by each individual sufferer of cognitive impairment includes a mix of both direct medical costs and indirect non-medical costs related to supporting the individual sufferer's quality of life.

Table 3 reports the total annual direct and indirect medical cost components of cognitive impairment in France per prevalent case. According to the Médéric Alzheimer Foundation and primary research observations of the working group supporting the authors, an individual with cognitive impairment spent an additional € 38,000 in 2017 on direct medical and paramedical costs in the health sector such as hospitalizations in medicine and surgery, city paramedicine, anti-Alzheimer drugs, and professional diagnosis; direct care coverage by the medico-social sector such as nursing homes, long-term care units (USLD), specialized Alzheimer teams (ESA); direct informal care including help provided by the sick person's entourage such as personal hygiene care, walking, dressing, cleaning, etc.; and indirect professional costs including the at-home care costs, institutional costs, and accommodation costs for the caretaker.<sup>3</sup> Overall, it is expected that just over 70% of total costs of cognitive impairment is related to direct medical costs and the rest is attributed to indirect opportunity costs. It is expected that the overwhelming majority of these costs is directly attributable to Alzheimer disease and related dementia conditions.<sup>3</sup> Accordingly, it is expected that the total annual cost of managing the consequences of cognitive impairment among those age 60 and older in France was € 32.2 billion in 2017 and is expected to reach € 50.3 billion by 2040 given current population growth rates and per unit cost growth at the typical rate of price inflation. Among those individuals with cognitive impairment, the cost of long-term care is the largest cost driver.<sup>3-5</sup>

Chart 3: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Cognitive Impairment in France per Subject, € per Prevalent Case, Forecast to 2040, France, 2017-2040



Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Primary Research of Working Group and Frost & Sullivan analysis.

Table 3: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Cognitive Impairment in France per Prevalent Case, Segmentation by Cost Type, France, 2017

Metric	Unit of Measure	Measure	Cost Type
Direct medical and paramedical costs in the health sector: hospitalizations in medicine and surgery, city paramedicine, anti-Alzheimer drugs, diagnosis	€ Billion	5.3	--
Direct care coverage by the medico-social sector: nursing homes, long-term care units (USLD), specialized Alzheimer teams (ESA);	€ Billion	3.7	Direct
Direct Informal Care: help provided by the sick person's entourage such as personal hygiene care, walking, dressing, cleaning, etc.	€ Billion	14.0	Direct
Total Direct Cost of Professional Care	€ Billion	23.0	Direct
Home Care	€ Billion	4.3	Direct
Institutional Care	€ Billion	1.4	Direct
Accommodation costs for Caretaker	€ Billion	3.6	
Total Indirect Cost of Professional Care of the Dependent	€ Billion	9	Direct
Total Cost of Alzheimer in France	€ Billion	32.30	Indirect
# of People with Alzheimer Disease & Related Dementia	People/Prevalent Cases	850000	Indirect
Cost of Alzheimer Disease & Related Dementia per person year	€/Prevalent Case	38,000.00	Indirect

Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017) and Primary Research of Working Group.

Table 4: Total Annual Direct and Indirect Medical Costs of Cognitive Impairment in France per Prevalent Case, Segmentation by Cost Type, France, 2017

Metric	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Measure	38,000	38,292	38,585	38,881	39,180	39,480	39,783	40,089
Cost Growth		0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%

Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Primary Research of Working Group and Frost & Sullivan analysis.

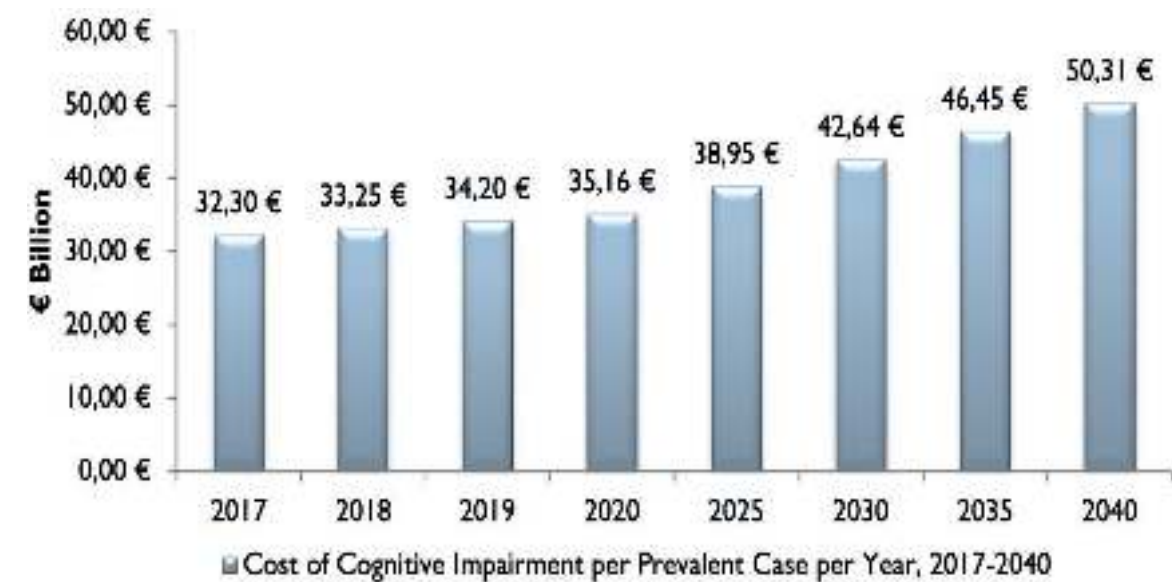
Table 5: Total Population Costs of Cognitive Impairment, € Billion, France, 2017-2040

Metric	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Measure	32.30 €	33.25 €	34.20 €	35.16 €	38.95 €	42.64 €	46.45 €	50.31 €
Cost Growth		2.9%	2.9%	2.8%	10.8%	9.5%	8.9%	8.3%

Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Primary Research of Working Group and Frost & Sullivan analysis.



Chart 4: Total Population Costs of Cognitive Impairment, € Billion, France, 2017-2040



Source: Médéric Alzheimer Foundation (2017), Primary Research of Working Group and Frost & Sullivan analysis.

A common question among policymakers, public health experts, and consumers that is, in many ways, still unaddressed is whether health care costs can be avoided if more preventive tools and measures were adopted and utilised. On the surface, it seems that the answer would be a logical yes, in that preventing diseases, such as those related to cognitive impairment, is a better option than playing the odds and having to pay for costly treatments and long-term care in the future.

Although the French health care system today does not have as strong an emphasis on preventive medicine as it could have, many observers predict that France is in the midst of a revolution of its health care model—transitioning to a model that is more focused on maintaining individual and overall health and wellness as opposed to a continued reactive approach focused on single-event interventions. However, a deeper look into the cost-effectiveness of prevention reveals many variables that must be accounted for—including which diseases are preventable, the efficacy of the proposed preventive measures, and, ultimately, the relative cost—before an informed decision on the optimal distribution of health resources by policymakers, public health experts, and consumers can be made. In this case study, the impact of a preventative regimen of omega-3 supplements on the well-

being and the potential decrease in total health care expenditures in the France are strong arguments for the daily use and promotional investment. The objective of this report is to determine the potential cost savings that could be realized given the usage of omega-3 food supplements that are scientifically shown to reduce the occurrence of disease-related cognitive decline episodes among adults age 60 and older in France. Specifically, this report will attempt to show that using omega-3 food supplements by subjects who are determined to be at a high risk of cognitive impairment can result in health care related cost savings.

First, a review of the scientific literature that tested the relationship between omega-3 supplement utilization and markers of cognitive impairment was conducted. From this review, an overall change in the cognitive performance or odds of a mild cognitive impairment episode given the use of omega-3 supplements had been deduced. Then, these impact variables are used as a critical input into a cost savings scenario analysis to determine the potential change in economic benefits—in terms of avoided direct and indirect medical and care costs—that could be realized if everybody in the specified high-risk population group were to use omega-3 food supplements at preventive intake levels. These monetary benefits could be an element in reducing health care costs

of vulnerable, high-risk populations, which are the greatest contributors to total health care costs in this country.

THE COGNITIVE BENEFITS OF OMEGA-3 SUPPLEMENTS

Omega-3 fatty acids are a type of polyunsaturated fatty acids (PUFA) found primarily in marine sources like fish and algae and in certain plant sources.<sup>16</sup> Two types of omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are exemplary of a science- and research-driven category in the food supplements category. Specifically, omega-3 EPA + DHA fish oils are among the most extensively researched ingredients in the food and beverage industry in terms of understanding the specific health benefits for users.<sup>17</sup> Marine-based omega-3 EPA+DHAs are the primary molecules studied in the context of their potential to reduce risk factors shown to directly affect cardiovascular disease (CVD) risk but they were also widely studied for their effects on cognitive functions.<sup>18, 39</sup>

While the effect of omega-3 fatty acids is most likely the result of the cumulative effect of many aspects for which plausible biological mechanisms exist, the hypothesised mechanism of action of omega-3 PUFA consumption on cognitive health is likely related to the PUFA lipid composition of our brains.<sup>19</sup> Specifically, the gray matter of the brain has very low amounts of triglycerides, nonesterified FAs, and cholesterol esters compared to the blood stream and omega-3 DHA is present in much higher concentrations than other omega-3s like  $\alpha$ -linolenic acid and EPA. Thus, most omega-3 studies that focus on cognitive health focus on the contributions of omega-3 DHA since its found in many parts of the brain such as microsomes, nerve terminals, synaptic vesicles, and plasma membranes.<sup>19</sup> The recommended daily intake of omega-3 food supplement depends on the individual user's health profile in terms of their cardiac function, blood pressure (BP) levels, blood triglyceride (TG) levels, and other health parameters. This has made it difficult for regulators, specifically the European Food Safety Authority's (EFSA) panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies to set a standard dose size for omega-3 targeting cognitive health conditions. However, there is a proposed adequate daily intake of 250 mg for EPA + DHA for all adults for normal health and wellness.<sup>20</sup>

The typical amount level found in a single 1,000 mg non-concentrated omega-3 fish oil capsule is 250 mg to 300 mg of EPA+DHA.<sup>11</sup> Based on the review of the qualified clinical and scientific studies listed in Table 6, the typical daily intake of omega-3 food supplement for cognitive health ranged from 0.38 to 2.5 grams per day and the average typical daily intake of omega-3 food supplement is 1.2 grams per day.

RESEARCH METHODOLOGY

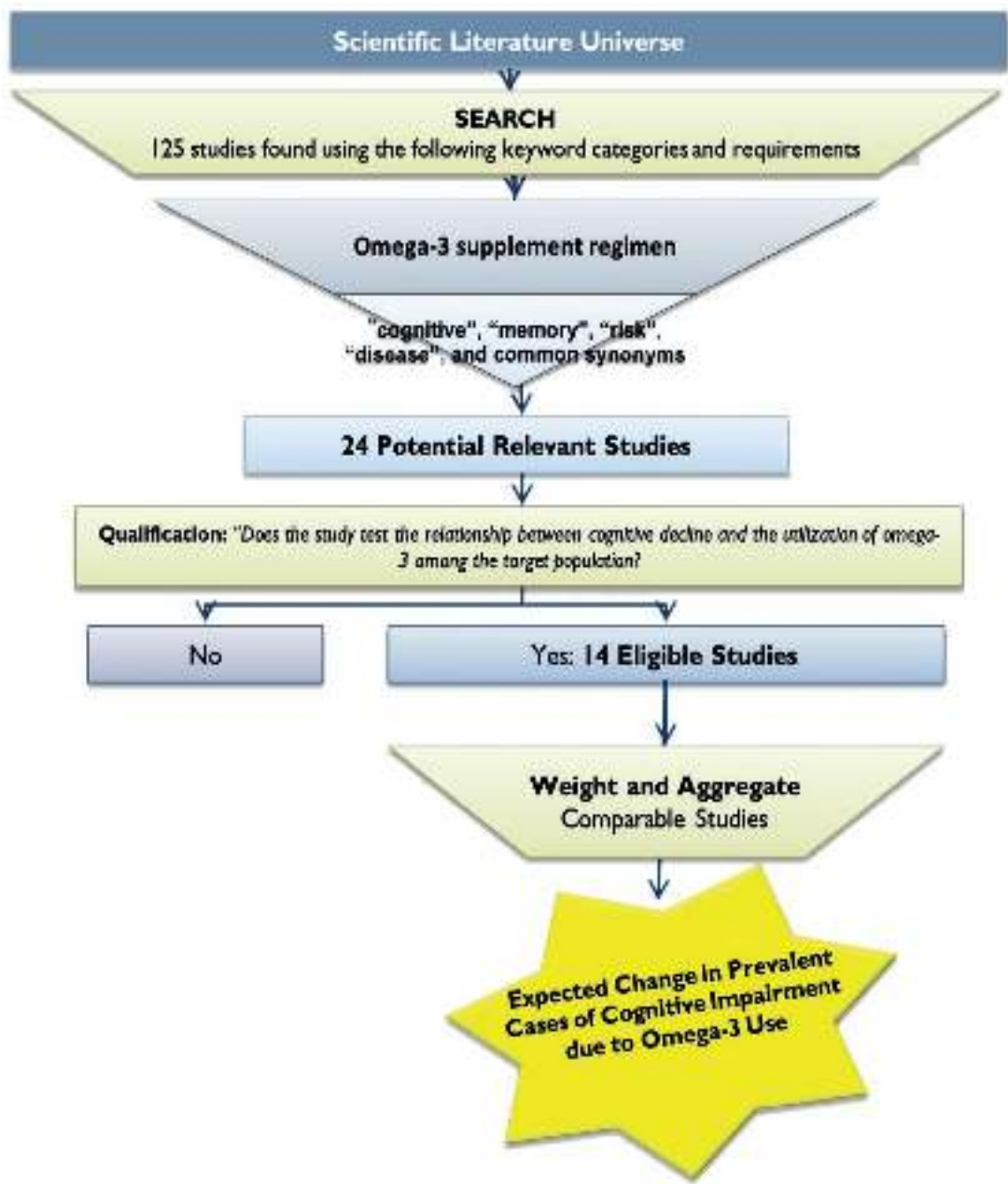
This case study explores the possible direct economic benefit that could be expected from the daily use of Omega-3 food supplements at supportive intake levels as a means to inhibit cognitive decline as indicated on the performance of cognitive performance diagnostic tests by those target individuals at the highest risk of developing diseases that result in severe cognitive impairment. Specifically, a review of the scientific literature related to Omega-3 intake and its possible effect on inhibiting cognitive decline is provided in this section. Furthermore, this case study deduces the expected financial benefits for people with reduced cognitive performance levels using Omega-3 food supplements and provides the expected economic benefit equivalent for healthcare payer decision makers in France including the government and general practitioners.

The health economic analysis presented in this case study is based on the assessment of various health (and associated cost) scenarios and determines the difference between scenarios to derive the potential savings, or loss, that occurs if one scenario of prevalent cases of cognitive performance decline occurred versus another.<sup>21</sup> The benefits considered in this model are avoided direct medical expenditures related to avoided cognitive impairment-attributed medical care service utilisation and the avoided loss of opportunity costs in the forms of lost income to the sufferer and care givers. The result of these potential healthcare savings provides an economic indication of the monetary benefits the user of omega-3 food supplements can yield for all of society through medical cost reduction and increased productivity. The state of the science of the cognitive impairment-related health benefits from using omega-3 is substantial. In January through March of 2018, Frost & Sullivan conducted a rigorous systematic review of the scientific literature using Boolean logic-based searches on PubMed and

Medline using the key words "Omega-3", "EPA", "DHA", "cognitive", "memory", "risk", "disease", and common synonyms of these keywords. The goal was to be as inclusive and exhaustive as possible at this first stage. 125 studies were initially identified. However, the heterogeneity of research design, sample population definitions, tested end points adopted by researchers in the field makes it difficult to compare and aggregate the findings of this body of literature. Thus, analysts at Frost & Sullivan conducted a detailed study selection exercise to identify a representative body of literature that tests for a

relationship between omega-3 use and cognitive performance and/or impairment. Specifically, the team excluded qualitative articles, meta analyses, and studies with concerns on research methodology and protocol quality. Only human adult subject studies were considered and fish-intake only studies were also not considered in the analysis. The study selection exercise was conducted independently by different analysts and then the research came together to arrive at a representative set of studies. After this selection exercise stage, 14 studies were qualified and included in the final analysis.

Chart 5: Meta-analysis process and comparable studies selection for analyzing the impact of Omega-3 on cognitive impairment



To determine the expected health benefit (avoided prevalent case of cognitive impairment), a random-effects literature review approach was used.<sup>22</sup> This approach for deducing the true treatment effect from a set of clinical/scientific research that varies by sample size, methodologies and study protocols, and patient population dynamics is based on weighting each study's contribution to the aggregated result based on its sample size (variance across studies) and study-specific determinants (variance caused by research protocol quality).<sup>21</sup> This approach allows for a systematic and objective approach to weighing each of the qualified reported effects and combining them to estimate an expected risk reduction factor that can be used to estimate the number of avoided events and avoided expenditures, if a given patient were to use an omega-3 food supplement at preventive intake levels. Absolute risk reduction estimates were estimated separately for studies that reported odds ratios and those studies that reported difference in cognitive test performance results and an average estimate of absolute risk reduction was calculated across the two study groups. Details on the studies included in the final analysis are reported in Tables 6 and 7 and the results of the meta-analysis are reported in Table 8.

The scientific literature as it relates to the possible benefits of omega-3 supplements on cognitive health is broad and multifaceted as represented by the 14 qualified studies, but the research literature does appear to be converging toward testing the link between the odds of a cognitive decline episode or the relative degree of decline between a non- or low user control group and a high-use or treatment group. Three studies that explored the odds of a cognitive decline episode between various cohorts includes the work of González et al. (2010) who found interesting results in a cross-sectional cohort study among 304 subjects (127 men and 177 women).<sup>23</sup> The authors found that intake of EPA and DHA were found to be predictors of cognitive impairment as they were negatively associated with the MMSE score. The odds ratio between low users of omega-3 and high users of omega-3 that the individual will have mild cognitive impairment was a mildly statistically

significant 0.76.<sup>23</sup> Roberts et al. (2010) conducted research with 1,233 non-demented subjects and 163 subjects with mild cognitive impairment (MCI) and also found that the odds ratio (OR) of MCI decreased with increasing omega-3 PUFA intake.<sup>24</sup> Specifically, the odds ratio for the upper tertile compared to the lowest tertile was 0.62 (0.42–0.91) for omega-3 PUFA users after adjustment for age, sex, education, and caloric intake.<sup>24</sup> Finally, research conducted in 2011 by Gao Q et al through the Singapore Longitudinal Aging Studies project, looked at the possible link between omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline in elderly Chinese.<sup>25</sup> The study found that the daily use of omega-3 PUFA supplements was significantly associated with lower risk of cognitive decline (OR=0.37, 95% C.I. 0.16-0.87) after controlling for age, gender, education, medical comorbidities, and other risk factors.<sup>25</sup>

A wider set of studies looks specifically at the link between use of omega-3 supplements and products and relative performance on memory and executive function tests between users and non-users. Currently, researchers are inconclusive on the expected net benefit of omega-3 on memory and executive function, but there does appear to be growing evidence of a positive impact when the literature is considered as a whole. Examples of studies that identified positive and statistically significant findings include the work of the early work of Freund-Levi Y et al. 2006. Two hundred and four (204) subjects in Sweden with mild to moderate Alzheimer Disease received either 1.7 grams per day of omega-3 DHA or a placebo for 6 months in a random controlled trial (RCT) and then all patients received grams per day of omega-3 DHA for 6 months.<sup>30</sup> All subjects underwent a wide battery of cognitive performance tests at 6 months and 12 months. The researchers found that this regimen did not provide any benefits when the whole population was evaluated, but the decline rate in cognitive function was reduced by omega-3 DHA supplementation in the subgroup of patients with very mild Alzheimer Disease.<sup>30</sup>



Table 6: Omega-3 Literature Review: Description of the Qualified Studies

Study No.	Authors	Year	Type of Study	Dose Size of EPA (g/day)	Dose Size of DHA (g/day)	Daily Dose Size of Total Omega-3 (g/day)	Sample Size	Treatment Duration	Disease State of Patient Population
1	Gonzalez et al.	2010	Odds Ratio of MCI	0.283	0.611	1.0	304	NA	Without CI
2	Roberts et al.	2010	Odds Ratio of MCI	NA	NA	NA	1233	NA	Without CI
3	Gao Q et al.	2011	Odds Ratio of MCI	NA	NA	NA	1475	1.5 year	Without CI
4	Dangour AD et al.	2010	Relative Performance of Executive Function	0.200	0.500	0.700	867	2 years	Without CI
5	Witte et al.	2013	Relative Performance of Executive Function	NA	0.800	0.800	65	6 months	Without CI
6	Freund-Levi Y et al.	2006	Relative Performance on MMSE	NA	1.700	1.700	174	6 months	Mild to Moderate AD
7	Chiu TS et al.	2008	Relative Performance on MMSE	1.080	0.720	1.800	35	6 years: Baseline b/w 1993 and 1997, follow up till 2003	AD and MCI
8	Yurko-Mauro K et al.	2010	Relative Performance on MMSE	NA	0.900	0.900	485	24 weeks	Without CI
9	Geleijnse JM et al.	2012	Relative Performance on MMSE	0.230	0.154	0.384	2522	41.2 months (interquartile range: 40.6–41.9)	Without CI
10	Rondanelli M et al.	2012	Relative Performance on MMSE	0.286	0.710	1.006	25	12 weeks	MCI
11	Lee LK et al.	2013	Relative Performance on MMSE	0.150	0.430	0.580	36	12 months	MCI
12	Shinto et al.	2014	Relative Performance on MMSE	0.975	0.675	1.650	23	12 months	AD only
13	Johnson et al.	2008	Relative Performance on Verbal Fluency	NA	0.800	0.800	49	2 years	Without CI
14	Nilsson A et al.	2012	Relative Performance on Working Memory	1.500	1.050	2.550	38	5 weeks separated by a 5 week washout period (Jan-June 2009)	Without CI

Note: CI = Cognitive Impairment; AD = Alzheimer’s disease; MCI = Mild Cognitive Impairment.  
Source: Frost & Sullivan analysis.

In 2008, Chiu et al conducted a randomized double-blind placebo controlled study on the effects of omega-3 fatty acids therapy among patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment among 35 subjects (after controlling for compliance).<sup>31</sup> The authors found a statistically significant difference in MMSE test performance between the treatment group and the control group (Difference in MMSE Score -0.5; CI 95% (-0.1 to -0.7)).<sup>31</sup> The interpretation of this result is

that the Omega-3 treatment group experienced a 0.5 less of a decline in cognitive performance compared to the placebo group after 6 months of treatment.<sup>31</sup> Yurko-Mauro et al (2010) identified a positive result from a 900g/day Omega-3 DHA regimen.<sup>32</sup> Specifically, the researchers found that a 900g/day Omega-3 DHA regimen doubled the DHA plasma concentrations and improved learning and memory function among 485 healthy subjects.<sup>32</sup>

Table 7: Omega-3 Literature Review: Systematic Review Results

Study No.	Authors	Weighted % Mean Difference (Δ in Results)	Significance of Findings (CI 95% p-value)	Quality of Findings and Research	Sample Size Weight	Significance of Findings Weight	Quality of Findings and Research Weight
1	Gonzalez S [23]	0.760	Low Significance (p > 0.10)	Medium	4%	1%	6%
2	Roberts [24]	0.620	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	Medium	17%	6%	6%
3	Gao Q [25]	0.170	High Significance (p < 0.05)	Low or Unorthodox	20%	17%	2%
4	Dangour AD [26]	0.000	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	High and Wide Breadth of Battery of Tests	12%	6%	17%
5	Witte [27]	0.260	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	High and Wide Breadth of Battery of Tests	1%	6%	17%
6	Freund-Levi Y (2006) [30]	0.067	Low Significance (p > 0.10)	High and Wide Breadth of Battery of Tests	2%	2%	17%
7	Chiu TS, Su KP, Cheng TC et al (2008) [31]	0.020	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	Medium	0%	6%	6%
8	Yurko-Mauro K (2010) [32]	0.004	High Significance (p < 0.05)	Low or Unorthodox	7%	17%	2%
9	Geleijnse JM (2012) [28]	0.004	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	Medium	34%	6%	6%
10	Rondanelli M (2012) [34]	0.120	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	Medium	0%	6%	6%
11	Lee LK (2013) [30]	0.008	Low Significance (p > 0.10)	Medium	0%	2%	6%
12	Shinto et al. (2014) [NN]	0.194	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	Low or Unorthodox	0%	6%	2%
13	Johnson [29]	0.187	Medium Significance (0.10 < p < 0.05)	High and Wide Breadth of Battery of Tests	1%	6%	17%
14	Nilsson A [33]	0.027	High Significance (p < 0.05)	Low or Unorthodox	1%	17%	2%

Source: Frost & Sullivan analysis.

In 2012, Nilsson A et al in the study “Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study” found improved cognitive performance due to intake of omega-3 use for 5 weeks.<sup>33</sup> Supplementation with omega-3 resulted in better performance in working memory (WM) test compared with placebo (p < 0.05) and a possible positive effect of omega-3 use in delaying onset of metabolic disorders and cognitive decline.<sup>33</sup> Other key studies that explore the link between use of omega-3 supplements and products and relative performance on memory and executive function tests between users and non-users includes Rondanelli M et al. (2012)<sup>34</sup>, Lee et al. (2013)<sup>35</sup> and Shinto et al. (2014).<sup>36</sup> However, some researchers have arrived at null or inconclusive results, suggesting that more

research in this domain is required. For example, the OPAL Study (Dangour AD et al. 2010) involved 867 participants age 70 to 79 years of age with a mean MMSE score of 29.<sup>26</sup> They were randomly assigned to receive 0.5 g DHA and 0.2 g EPA daily or placebo (oil) for 24 months. Trained research practitioners administered a battery of cognitive tests, including the primary outcome, the California Verbal Learning Test (CVLT), at baseline and 24 months. The authors did not find a change in cognitive function scores over 24 months.<sup>26</sup> Witte et al. 2013 also did not uncover significant effects for the composite memory score and no significant effect of treatment on short-term memory in its small study from Germany (subject size = 65) which used a wide battery of cognitive performance tests such as neuropsychological testing comprised verbal fluency, trail making test (TMT) part A and B, Stroop Color-Word test, auditory verbal learning task (AVLT), and forward

and backward digit spans.<sup>27</sup> Other research that has also arrived at null or inconclusive results includes Geleijnse JM et al (2012)<sup>28</sup> and Johnson et al. (2008).<sup>29</sup>

Based on the meta analysis results of the qualified set of scientific studies outlined above, it is expected that the relative risk reduction of a prevalent cognitive impairment event, given the preventive daily use of omega-3 supplements, is up to 46% according to the set of literature exploring the link between use of omega-3 and the odds of a prevalent cognitive impairment event. This translates to a 3% basis point absolute risk reduction. With respect to the set of studies exploring the link between use of omega-3 and the relative cognitive test performance, the estimated absolute risk reduction of a prevalent cognitive impairment case among omega-3 users

is 0.34% basis points given that the average weighted difference in memory test performance between the treatment group and the control group was 5%. The weighted expected absolute risk reduction from omega-3 due to the use is 1.2% of all prevalent cases of cognitive impairment. Furthermore, given an expected absolute risk reduction of 1.2%, the number of potential avoided prevalent cognitive impairment events among all French adults age 60 and older could be an estimated 13,393 cases in 2018, or over 40,000 cumulative avoided events over the next three years. By 2040, the number of potentially avoidable prevalent cases of severe cognitive impairment could surpass 15 thousand cases if all eligible users used omega-3 at preventative intake levels. Table 9 and Charts 6 and 7 provide details results of the health benefits systematic review and meta-analysis.

Table 8: Omega-3 Literature Review: Description of the Qualified Studies

Metric	Measure
Weighted Odds Ratio of a Prevalent Cognitive Impairment Case <sup>1</sup>	0.52
Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case <sup>2</sup>	6.6%
Estimated Relative Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case <sup>3</sup>	0.54
Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case Among Omega-3 Users <sup>4</sup>	3.6%
Estimated Absolute Risk Reduction of a Prevalent Cognitive Impairment Case among Omega-3 Users (Difference in Risk, Calculation 1) <sup>5</sup>	3.0%
Weighted Difference in Memory Test Performance <sup>6</sup>	5.10%
Estimated Absolute Risk Reduction of a Prevalent Cognitive Impairment Case Among Omega-3 Users (Difference in Risk, Calculation 1) <sup>6</sup>	0.34%
Weighted Absolute Risk Reduction of a Prevalent Cognitive Impairment Case Among Omega-3 Users <sup>7</sup>	1.2%

1. Weighted % Mean Difference of odds ratio result studies. Includes only studies 1 through 3.  
2. A proxy for event risk, the Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case is the ratio of total prevalent cases and total population of the target population cohort.  
3. The Estimated Relative Risk (RR) equals  $OR / ((1 - Risk) + (Risk \times OR))$  where  $OR$  = odds ratio and  $Risk$  is the Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case  
4. Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case Among Omega-3 Users is the product of the Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case and one (1) minus the Estimated Relative Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case  
5. Weighted % Mean Difference of the relative cognitive test performance studies. Includes studies 4 through 14.  
6. The Estimated Absolute Risk Reduction of a Prevalent Cognitive Impairment Case Among Omega-3 Users is the product of the Weighted Difference in Memory Test Performance, used here as a proxy for relative risk, and the Estimated Risk of a Prevalent Cognitive Impairment Case  
7. Weighted Absolute Risk Reduction of a Prevalent Cognitive Impairment Case among Omega-3 Users accounts for 80% of the odds ratio study results and 20% of the relative cognitive test performance study results.

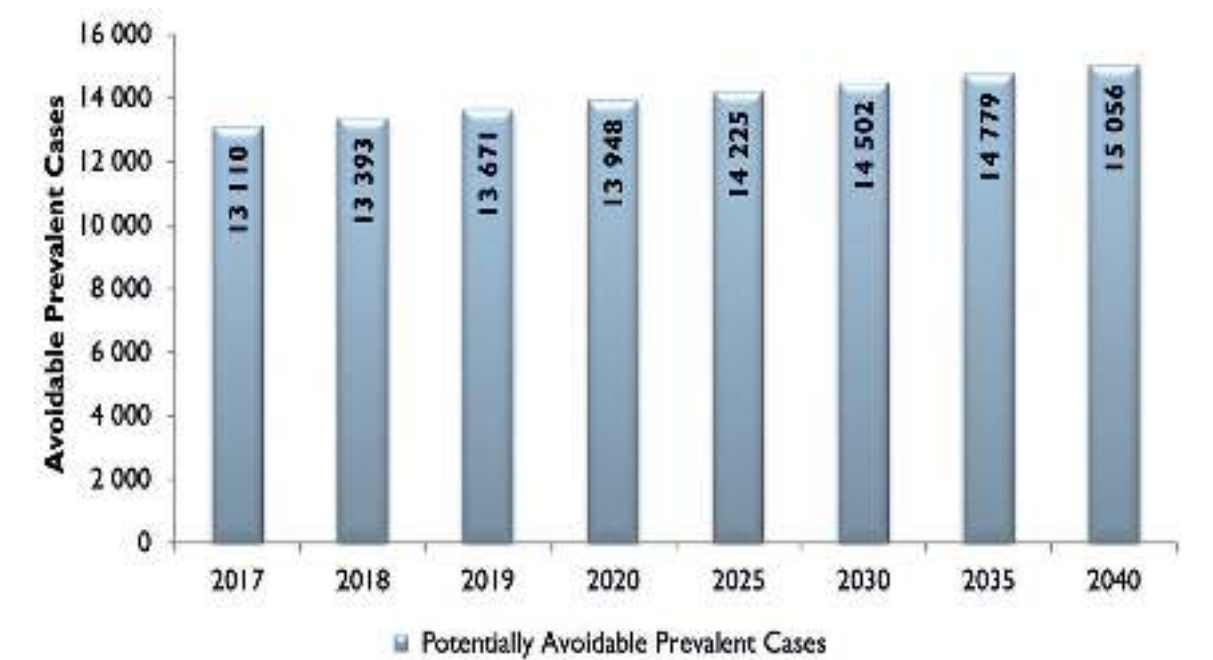
Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 9: Omega-3 Literature Review: Systematic Review Results

Metric	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Potentially Avoidable Prevalent Cases	13,110	13,393	13,671	13,948	14,225	14,502	14,779	15,056
Growth	1.6%	2.2%	2.1%	2.0%	2.0%	1.9%	1.9%	1.9%

Source: Frost & Sullivan analysis.

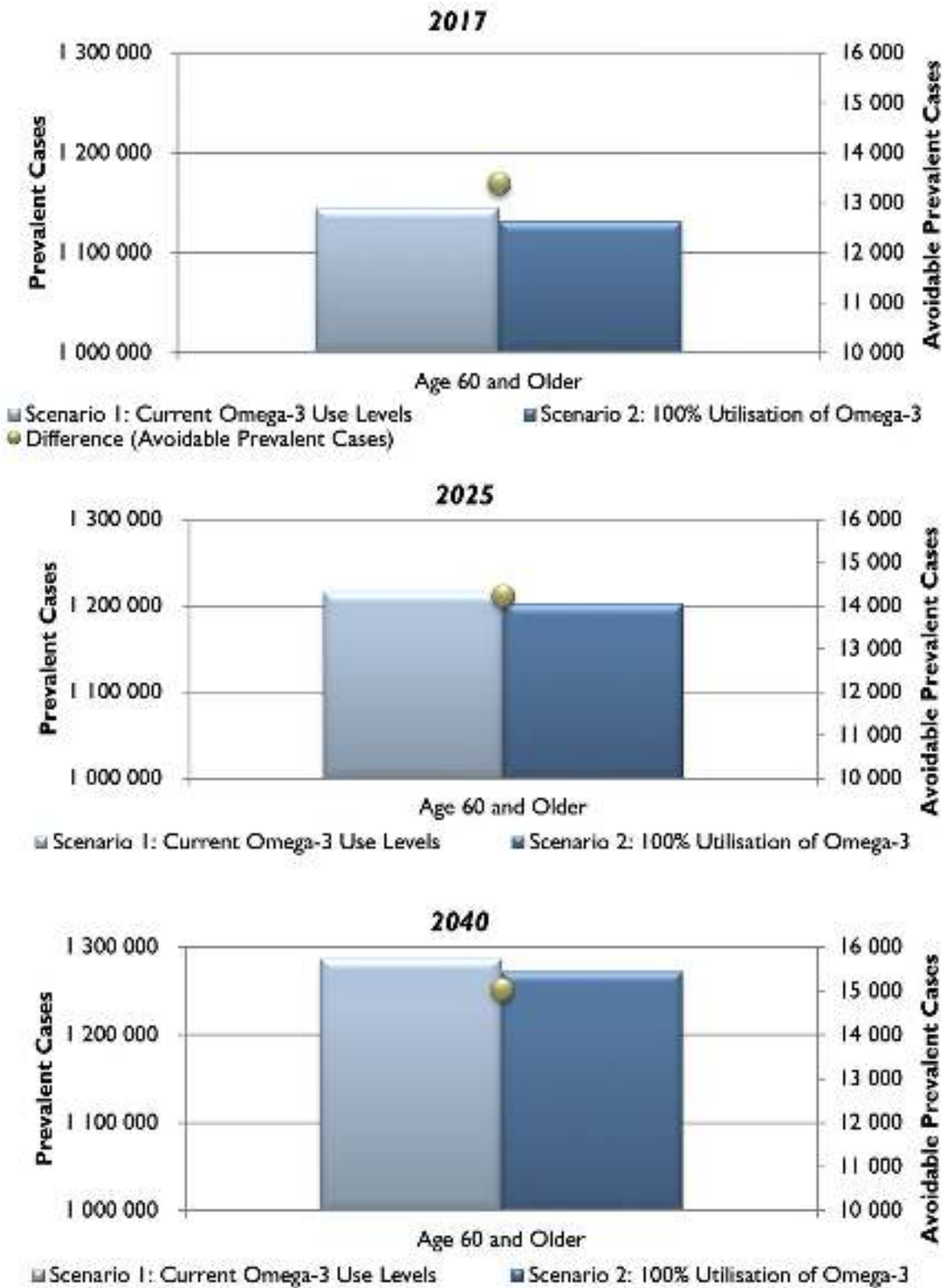
Chart 6: Total Population Costs of Cognitive Impairment, € Billion, France, 2017-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.



Chart 7: Total Prevalent Cases of Cognitive Impairment in France by Scenario, All Genders and Age Cohorts, France, 2017 and 2025



Source: Frost & Sullivan analysis.

THE ECONOMIC BENEFITS OF OMEGA-3 SUPPLEMENTS

After the expected potentially avoidable prevalent cases of cognitive impairment from the use of Omega-3 supplements is derived, the potential cost savings and cost-effectiveness of Omega-3 intake among a given high risk population can be calculated. The potential savings from reduced medical service and long-term care utilisation following the reduction in the number of prevalent cases of cognitive decline, **S**, that is realisable if the entire target population were to utilise an omega-3 regimen at supportive intake levels can be expressed as:

$$S=hxA$$

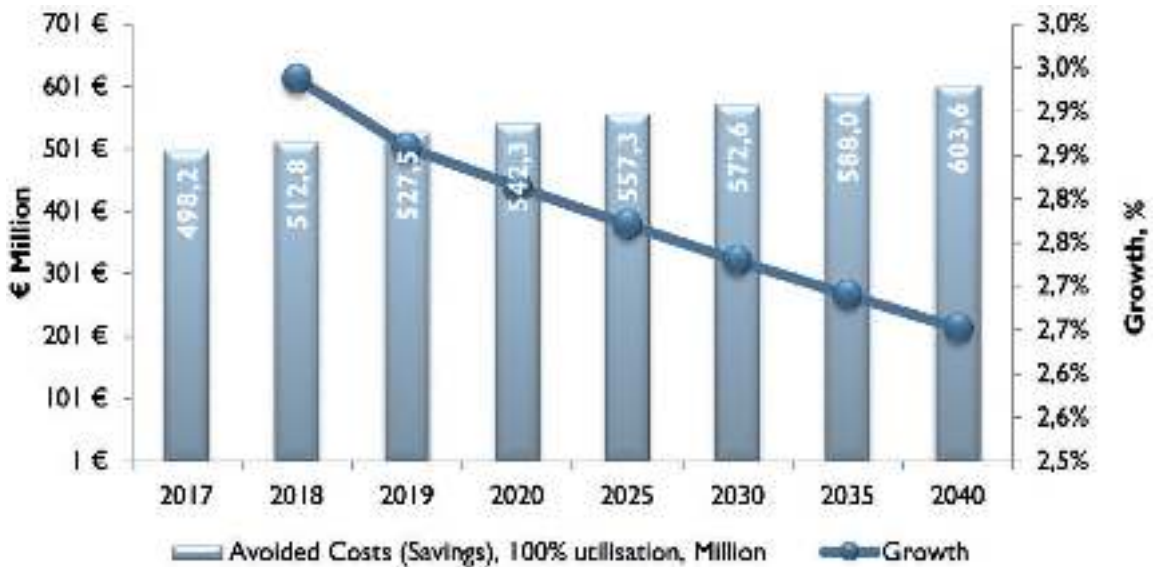
The term **h** is the expected per prevalent case cost of cognitive decline and **A** is the number of possible avoided prevalent cases of cognitive decline if everybody in the target population of adults age 60 and older used an omega-3 regimen annually. We are specifically interested in the total potential cost savings between the extreme scenarios of non-use and 100% use, thus the removal of current users would be necessary to determine the proportion of health benefits that have already been realised by current Omega-3 users and the proportion of non-users yet to realise the benefits of Omega-3. An easy way to do this is to observe the population's purchasing behavior through consumer research and identify only those who have purchased Omega-3. The cumulative net savings achieved over consecutive years can also be calculated by summing the annual

output over the indicated years while discounting future years to their present value.

It should be noted that equation 1 is a generalised model that determines the total economic effect of using a given health-enabling nutrient on the odds of a predefined set of event outcomes. Because of the additive nature of the model, one can easily add in additional expected health benefits and costs that are related to the health condition of interest. However, for the purposes of this study, only the cost savings potential due to the hypothesised relationship between Omega-3 use and improvements of cognitive performance was assessed. In addition, 100% utilization is a hypothetical maximum utilization rate that is likely not feasible to achieve in practice. Thus, adding a multiplicative weight to **S** to adjust for a more achievable population utilization rate can be applied.

Regarding total potential benefits **S**, had all adults age 60 and older utilised Omega-3 daily at supportive intake levels, € 512.8 million in direct health care system and avoided indirect care cost savings can be realized in 2018. By 2025, € 557.4 million in health care system cost savings could be realized and by 2040, more than € 600 million in savings could be obtained. Over € 4.5 billion in cumulative savings could be obtained between now and 2025 if all potential omega-3 users at risk of cognitive impairment utilized omega-3 supplements at daily preventative intake levels. Chart 8 and Table 10 reports the total potential benefits that could be realized from the use of Omega-3 food supplements at supportive intake levels by year.

Chart 8: (S) Expected Avoidable Cost of Cognitive Impairment in France per Year given 100% utilization, All Adults age 60 and older, All Genders, € Million, France, 2017-2040



Source: Frost & Sullivan analysis.

Table 10: (S) Expected Avoidable Cost of Cognitive Impairment in France per Year given 100% utilization, All Adults age 60 and older, All Genders, € Million, France, 2017-2040

Metric	2017	2018	2019	2020	2025	2030	2035	2040
Avoided Costs (Savings), 100% utilisation, Million	498.2	512.8	527.5	542.3	557.3	572.6	588.0	603.6
Avoided Costs (Savings), 75% utilisation, Million	373.6	384.6	395.6	406.7	418.0	429.4	441.0	452.7
Growth		2.9%	2.9%	2.8%	2.8%	2.7%	2.7%	2.7%

Source: Frost & Sullivan analysis.

Of course, achieving 100% utilization among the entire target end user base (all adults in France age 60 and older) is hypothetical and has a low likelihood of occurring. However, a more achievable utilization rate of 75% of the target user base is closer to the realm of possibilities so long as those individuals need therapeutic support are reached. Had 75% of adults age 60 and older utilised Omega-3 daily at supportive intake levels in 2017, € 373.6 million in healthcare system cost savings could have been realized. By 2025, € 418.0 million in net healthcare system and opportunity cost savings could be realized at 75% utilization rates. See Table 10 and Chart 8 for this case study’s key findings.

CONCLUSION

Today, the total annual cost of managing the consequences of cognitive impairment among those age 60 and older in France was € 32.2 billion in 2017 and is expected to reach € 50.3 billion by 2040 given that more than 1.2 million French citizens will likely be inflicted by cognitive impairment of some type and over 1 million cases of Alzheimer disease and related dementias. Giving the ageing of France’s citizens, and the expected rise in cognitive impairment that is likely to follow, the need for the preventative tools to help manage the burden and the consequences of cognitive impairment grows daily. This case study found that the total potential benefits for adults age 60 and older at risk of suffering from cognitive impairment from the daily utilization of Omega-3 at a supportive intake level can yield over € 4 billion in cumulative health care system and avoided opportunity cost savings between now and 2025.

This is based the meta analysis results of the qualified set of scientific studies reviewed in this case study where it is expected that the relative risk reduction of a prevalent cognitive impairment event, given the preventive daily use of omega-3 supplements, is up to 46% according to the set of literature exploring the link between use of omega-3 and the odds of a prevalent cognitive impairment event based on. This translates to a 3% absolute risk reduction or 1.2% of all prevalent cases of cognitive impairment. Clearly, preventing just some of these prevalent cases of cognitive impairment can yield significant savings.

This research and related case studies show that significant healthcare cost savings could be realised through a rigorous effort to identify high risk populations, such as seniors at risk of brain diseases that causes severe cognitive impairment, and inspire them to use an omega-3 supplement that is shown through the scientific literature to have a significant health benefit to the user. Because a significant portion of these benefits is in the form of saved consumer expenditures and informal post-treatment opportunity costs, the majority of this benefit would be conferred by the users. These potential economic benefits can be realized only by proactively identifying the population at greatest risk of experiencing a costly an age-related disease-attributed event and helping these high risk populations consider Omega-3 supplements as an important tool for enhancing their quality of life.

The savings calculations in this analysis are defined as the medical expenditures and opportunity costs most likely to be associated with cognitive performance decline.

These estimates do not include a number of additional benefits that could be gained from the use of Omega-3 unrelated to cognitive health such as health benefits related to cardiovascular disease and related ailments. Since we are not focused on these potential other benefits, they have been ignored in this specific case study though it is possible to consider these other benefits in the general model. Also, this case study does not consider the population costs of utilising omega-3 products and should be considered if looking to determine relative cost effectiveness. Finally the current model does not follow individual people over time due to data availability limitations. The current model looks at each year as a separate independent scenario analysis and thus average costs and benefits are calculated on an annual basis, which is then adjusted by the time period and cost/price inflation.

It is well understood that the consequences of France’s growing elder population will increase the burden and dependency on public care systems and this in turn can lead to longer queues in publically-funded hospitals and growing expenses related to retirement homes with long term care. Growth in the demand for public options may lead to a compromise in medical service quality, medical service dissatisfaction, and an overall lack of care for some citizens. These factors are all multiplied by the fact that older French citizens tend to have shrinking incomes and personal savings as they age. Seniors will increasingly struggle to afford the cost of medical services that goes beyond what public services are able to provide, especially if they suffer from a cognitive condition causing significant cognitive impairment. In summary, it is important to note that considering the link between “smart” prevention and health care cost savings will help key stakeholders, including patients, physicians and health care professionals, governments, insurance companies and employers, make better-informed decisions on the best course of action that minimises current and future health care costs and maximises long term potential benefits.

REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Retrieved at <https://data.oecd.org/pop/population.htm>.

2. Eurostat (2017) Retrieved at [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_and\\_population\\_change\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_and_population_change_statistics).

3. Médéric Alzheimer Foundation (2017) Prévention de la maladie d’Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA). Commission Specialist Chronic Diseases of the High Council for Public Health on December 22, 2017.

4. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer’s Disease International (ADI), London.

5. Paraponaris and Davin (2015) Economics of the Iceberg: Informal Care Provided to French Elderly with Dementia. Value in Health. Volume 18, Issue 4, June 2015, Pages 368-375.

6. Digit Span Forward/Backword.

7. Pangman, V. C., Sloan, J., & Guse, L. (2000). An examination of psychometric properties of the Mini-Mental State Examination and the standardized Mini-Mental State Examination: Implications for clinical practice. Applied Nursing Research, 13(4), 209-213.

8. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005). «The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment». J Am Geriatr Soc. 53 (4): 695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

9. Katz, S.; Downs, T.D.; Cash, H.R.; Grotz, R.C. (1970). «Progress in development of the index of ADL». The Gerontologist. 10 (1 Part 1): 20–30. doi:10.1093/geront/10.1\_Part\_1.20.



10. Katz, S.; Ford, A. B.; Moskowitz, R. W.; Jackson, B. A.; Jaffe, M. W. (1963). «Studies of illness in the aged. The index of adl: A standardized measure of biological and psychosocial function». *Journal of the American Medical Association*. 185 (12): 914–19. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016.
11. Sahakian, Barbara J.; Morris, Robin G.; Evenden, John L.; Heald, Andrew; Levy, Raymond; Philpot, Michael; Robbins, Trevor W. (1988). «A Comparative Study of Visuospatial Memory and Learning in Alzheimer-Type Dementia and Parkinson's Disease». *Brain*. 111 (3): 695–718. doi:10.1093/brain/111.3.695. PMID 3382917.
12. Lezak, Muriel Deutsch (1995). *Neuropsychological assessment*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. ISBN 0-19-509031-4.
13. Brandt J. (1991) The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *The Clinical Neuropsychologist*.
14. Benedict R.H.B.; Schretlen D; Groninger L; Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist* (Neuropsychology, Development and Cognition: Sec, Volume 12, Number 1, February 1998, pp. 43-55(13).
15. Kaplan; Goodglass, Harold; Weintraub, Sandra (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger. OCLC 10450471.
16. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center . About Herbs, Botanicals & Other Products - Integrative Medicine. January 2013. <http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/about-herbs-botanicals-other-products> (accessed January 2015).
17. Kris-Etherton, P., Harris, W., & Appel, L. «Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease.» (*Circulation*) 106 (2002).
18. Miller, P E, M Van Elswyk, and D D Alexander. «Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.» (*American Journal of Hypertension*) 27, no. 7 (2014).
19. Cederholm T, Norman S, Jan P (2013) w-3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 4: 672–676, 2013; doi:10.3945/an.113.004556.
20. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions. *EFSA Journal* 2012;10(7):2816. [13 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2012.2816.
21. Shanahan, C. and de Lorimier, R. (2014). Targeted Use of Complementary Medicines: Potential Health Outcomes & Cost Savings in Australia. Frost & Sullivan. Retrieved at [http://www.asmi.com.au/media/14046/final\\_frost\\_sullivan\\_report\\_photocopy\\_ready\\_8\\_oct\\_2014.pdf](http://www.asmi.com.au/media/14046/final_frost_sullivan_report_photocopy_ready_8_oct_2014.pdf).
22. DerSimonian, R., & Kacker, R. (2007). Random-effects model for meta-analysis of clinical trials - An update. *Contemporary Clinical Trials*, 28(2): 105-14.
23. González S, Huerta JM, Fernández S, Patterson AM, Lasheras C. (2010) The relationship between dietary lipids and cognitive performance in an elderly population *Int J Food Sci Nutr.* Mar;61(2):217-25. doi: 10.3109/09637480903348098.
24. Roberts RO, Cerhan JR, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, O'Connor HM, Petersen RC. (2010) Polyunsaturated fatty acids and reduced odds of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis* ;21:853–65.
25. Gao Q, Niti M, Feng L, Yap KB, Ng TP. (2011) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline: Singapore Longitudinal Aging Studies *J Nutr Health Aging.* Jan;15(1):32-5.

26. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Knight R, Letley L, Richards M, Uauy R. (2010) Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1725–1732.
27. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A. (2013) *Cereb Cortex*. 2014 Nov;24(11):3059-68. doi: 10.1093/cercor/bht163.
28. Geleijnse JM, Giltay EJ, Kromhout D (2012) Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients *Alzheimers Dement.* Jul;8(4):278-87. doi: 10.1016/j.jalz.2011.06.002.
29. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM (2008) Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutritional Neuroscience*, 11, 75–83.
30. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. (2006) Omega-3 fatty acid treatment of 174 patients with mild to moderate Alzheimer's disease (OmegAD): a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*;63:1402–8.
31. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY. (2008) The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1538–1544.
32. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; MIDAS Investigators. (2010) Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline *Alzheimers Dement*;6:456–64.
33. Nilsson, A., Radeborg, K., Salo, I., & Björck, I. (2012). Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutrition Journal*, 11, 99. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-11-99>.
34. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonello N, Cazzola R, Savarè R, Cerutti R, Grossi E, Cestaro B. (2012) Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci* 15:46–54 .
35. Lee, L.K., Shahar, S., Chin, AV. et al. *Psychopharmacology* (2013) 225: 605. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2848-0>.
36. Shinto, L., Quinn, J., Montine, T., Dodge, H. H., Woodward, W., Baldauf-Wagner, S., ... Kaye, J. (2014). A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 38(1), 10.3233/JAD–130722. <http://doi.org/10.3233/JAD-130722>.
37. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56(3):303-8. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760. PubMed PMID: 10190820.
38. Junkkila J, Oja S, Laine M, Karrasch M. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(2):83-9.
39. Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Exp Gerontol.* 2017 May;91:39-50. doi: 10.1016/j.exger.2017.02.008.





# SYNADIET EST LE SYNDICAT NATIONAL DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES.

**Syndicat professionnel indépendant** créé en 1950, SYNADIET regroupe les acteurs du secteur des compléments alimentaires en France. Il est leur porte-parole.

Avec **plus de 250 adhérents** (consultants, fabricants, façonniers, fournisseurs d'ingrédients, distributeurs, laboratoires d'analyse...), SYNADIET a une force de représentativité unique en France.

En phase avec les exigences réglementaires et sanitaires, SYNADIET formule des propositions et met en place des **actions concrètes pour une évolution responsable de son secteur d'activités**, notamment concernant la qualité, l'information et la sécurité du consommateur.



Syndicat National des Compléments Alimentaires

101 rue Saint-Lazare - 75009 Paris - Tél : +33 (0)1 44 73 01 84  
**[www.synadiet.org](http://www.synadiet.org)**



@Synadiet



SYNADIET